# Über das valenzisomere System Dienonoxim-N-hydroxy-1,2-dihydropyridin

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von
Peter Ringele
aus Basel

Basel 1970

# Über das valenzisomere System Dienonoxim-N-hydroxy-1,2-dihydropyridin

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von
Peter Ringele
aus Basel

Basel 1970

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der

Herren Dozenten

Ch. Tamm

Prof. Dr. Ch. Tamm

P. Schiess

PD Dr. P. Schiess

UNIV. LEIDEN BIBL.

Basel, den 10. November 1970

Dekan

Prof. Dr. S. Fallab

Meiner geduldigen Frau in Dankbarkeit

gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546026_0006

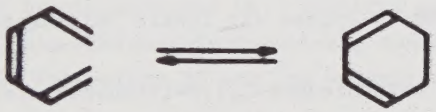
INHALTSVERZEICHNIS


| | Seite |
|---|---|
| 1. Theoretischer Teil | 1 |
| 1.1. Einleitung | 1 |
| 1.2. Die Valenzisomerisierung Dienonoxim-N-hydroxy-1,2-dihydropyridin | 6 |
| 1.3. Problemstellung | 9 |
| 2. Eigene Arbeiten | 10 |
| 2.1. Ueberprüfung der Arbeiten von Kato, Synthese von 5-Phenyl-penta-2-cis,4-trans-dienaldoxim | 10 |
| 2.2. Reaktivität von 5-Phenyl-penta-2-cis,4-trans-dienaldoxim | 12 |
| 2.3. Synthese von 4-Methyl-hexadien-2-onoximen | 19 |
| 2.4. Reaktivität von 4-Methyl-hexadien-2-onoximen | 21 |
| 2.5. N-Methoxy-4-Methyl-6-phenyl-hexa-3-cis,5-trans-dien-2-onimin | 30 |
| 2.6. Kinetische Messungen | 32 |
| 3. Experimenteller Teil | 37 |
| 4. Zusammenfassung | 64 |
| 5. Literaturverzeichnis | 66 |
| 6. Curriculum vitae | 69 |

# 1. THEORETHISCHER TEIL

## 1.1 Einleitung

Die thermische und lichtinduzierte Isomerisierung von Hexatrienen 1 zu den entsprechenden Cyclohexadienen 2 stellt eine elektrozyklische Ringschlussreaktion dar, welche mit hoher Stereoselektivität nach den Regeln von Woodward und Hoffmann [1] verläuft.



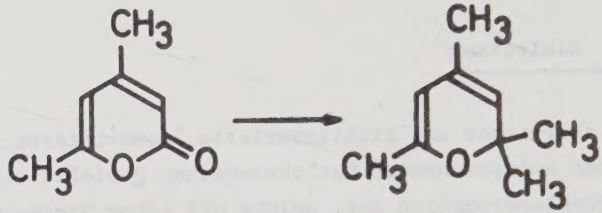
1 2

In den letzten Jahren sind zahlreiche Beispiele dieses Reaktionstyps beschrieben worden [2].

Ueber das zum Hexatrien 1 homomorphe System 3 = 4, in welchem ein endständiges C-Atom durch ein Heteroatom wie N oder O ersetzt ist, ist viel weniger bekannt.

3 4

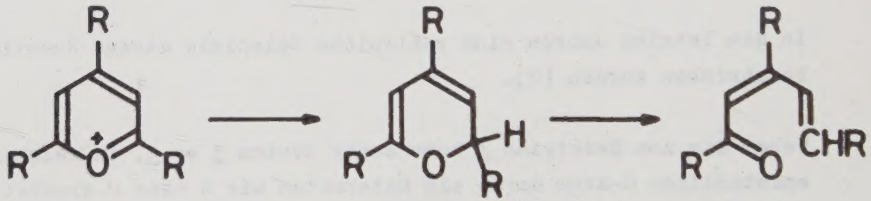
Stabile 2H-Pyrane (4, X = O) sind in der neueren Literatur vereinzelt erwähnt [3], so etwa das durch Grignardaddition an das α-Pyron 5 gebildete Tetramethyl-2H-Pyran 6.



5 6

In manchen Fällen, in denen Dienone aus zyklischen Vorläufern entstehen, sind 2H-Pyrane als labile Zwischenprodukte anzusehen.

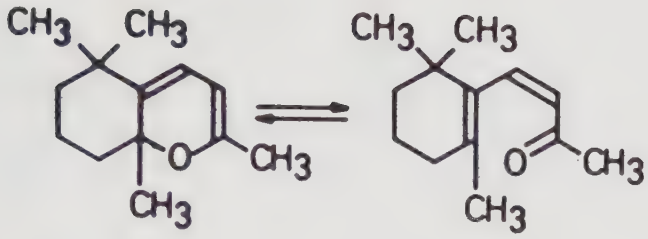
So liefern verschiedene 2,4,6-trisubstituierte Pyryliumsalze der allgemeinen Struktur 7 mit Natriumborhydrid Dienone 9, deren Bil-



7 8 9

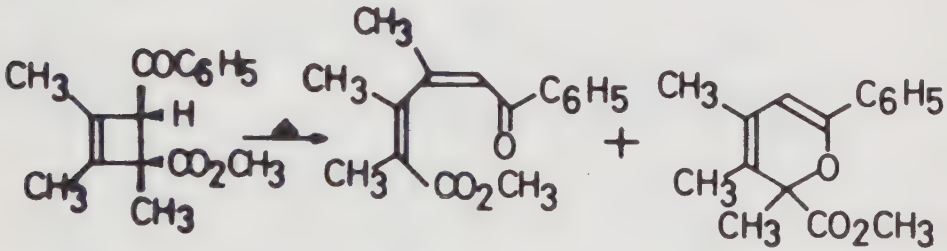
dung durch Ringöffnung intermediär gebildeter 2H-Pyrane 8 gedeutet werden kann [4].

Zwei Beispiele sind bekannt, in denen ein Dienon unterhalb 100°C mit einem vergleichbaren Anteil des entsprechenden valenzisomeren 2H-Pyrans im Gleichgewicht steht: So hat Marvell gefunden [5], dass das bei der Bestrahlung von β-Ionon gebildete bizyklische 2H-Pyran 10 bei 60°C zu 20% das Isomere cis-β-Ionon 11 enthält.



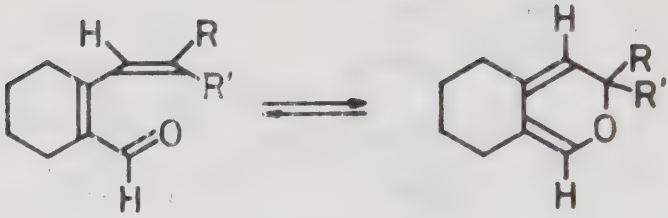
10 11

Wie Maier kürzlich beschrieben hat [6], entsteht bei der Pyrolyse des Cyclobutens 12 ein Gleichgewichtsgemisch, bestehend aus etwa gleichen Teilen des Ketoesters 13 und des valenzisomeren 2H-Pyrans 14.



12 13 14

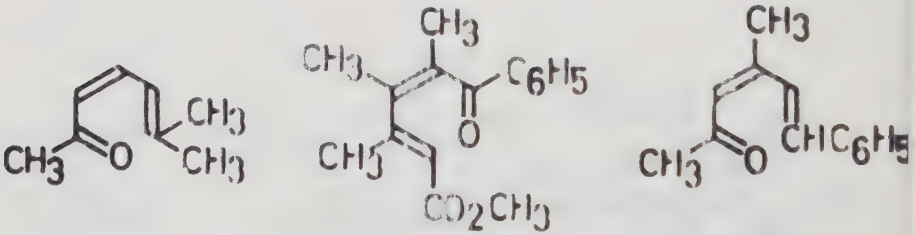
In unserem Arbeitskreis ist in den letzten Jahren gezeigt worden [7], dass die Dienaldehyde 15 oberhalb 80°C in raschem Gleichgewicht mit einem nur indirekt nachweisbaren Anteil an bizyklischem 2H-Pyran 16 stehen. Dieses konnte durch sein Cycloaddukt mit



15 16

R, R' = H, $C_6H_5$ ; $C_6H_5$, H; H, H

Tetracyanäthylen charakterisiert werden. In ähnlicher Weise liefert das Keton 17 [4e], der Ketoester 18 [6] und das Keton 19 [18] mit Dieno



17 18 19

philen Cycloaddukte, deren Struktur sich von dem, mit dem Dienon im Gleichgewicht stehenden, 2H-Pyran ableiten.

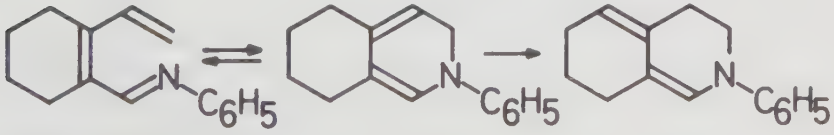
Auf Grund der beschriebenen, bekannten Tatsachen lassen sich über das valenzisomere System Dienon ⇌ 2H-Pyran zwei Aussagen machen: 1. Die Lage des Valenzisomerisierungsgleichgewichts Dienon - 2H-Pyra hängt stark von der Natur der Substituenten ab. Es scheint, dass voluminöse Gruppen in 1,2,3 und 5 Stellung des Dienonsystems das Gleichgewicht auf die Seite des zyklischen 2H-Pyrans verschieben: Alle bekannten, gegenüber dem entsprechenden Dienon stabilen 2H-Pyrane, sind solche, welche mehrere Alkyl- oder Arylreste an

den Stellungen 2,3,4 und 6 des Pyranringes tragen.
2. Auch in den Fällen, in denen die zyklische Form instabil ist, erfolgt ein reversibler Ringschluss des Dienons zum 2H-Pyran beim Erwärmen unterhalb 100°C. Es zeigt sich, dass diese elektrozyklische Reaktion der Dienone unter sehr viel milderen Bedingungen erfolgt, als die analoge Zyklisierung der homomorphen Hexatriene.

1,2-Dihydropyridine (4, X = N-) sind durch Addition von Grignardreagentien oder Lithiumorganylen an N-Alkyl- oder N-Aryl-Pyridiniumsalze zugänglich [8]. Sie entstehen auch neben den 1,4-Isomeren bei der Reduktion dieser Salze mit Natriumborhydrid [9].

1,2-Dihydropyridine müssen auch als labile Zwischenprodukte bei der Darstellung von Pyridinen aus verschiedenen offenkettigen Vorläufern [10], oder bei der Bildung von Ringöffnungsprodukten aus Pyridiniumsalzen durch Anlagerung von Nucleophilen in 2-Stellung angenommen werden [11].

Eine direkte Bildung eines zwar labilen, aber doch isolierbaren 1,2-Dihydropyridins durch einen elektrozyklischen Ringschluss zu dem entsprechenden Dienonimin ist kürzlich von Chia [12] beschrieben worden: Beim Erwärmen auf 60°C in verdünnter Cyclohexanlösung entsteht aus dem Imin 20 das bizyklische Valenzisomere 21, welches als Cycloaddukt mit Maleinsäureanhydrid charakterisiert wurde.



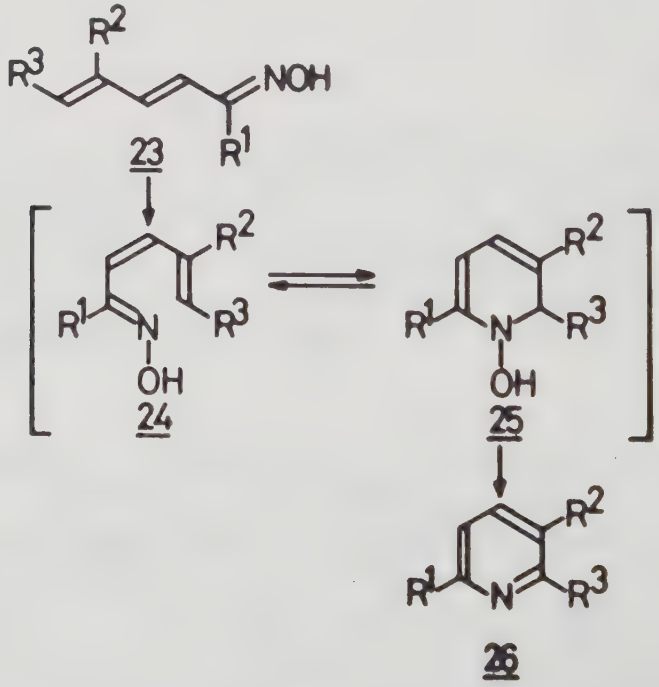

20 21 22

Die Verbindung 21 ist allerdings thermodynamisch instabil und isomerisiert beim Erwärmen und in konzentrierter Lösung ins heteroannulare Dien 22.

Wenig bekannt ist bis heute über elektrozyklische Reaktionen von Dienoniminderivaten (3, X = N-R), wie Oximen und Phenylhydrazonen, welche andere als aliphatische oder aromatische Reste am Stickstoff tragen.

## 1.2. Die Valenzisomerisierung Dienonoxim - N-Hydroxy-1,2-dihydropyridin.

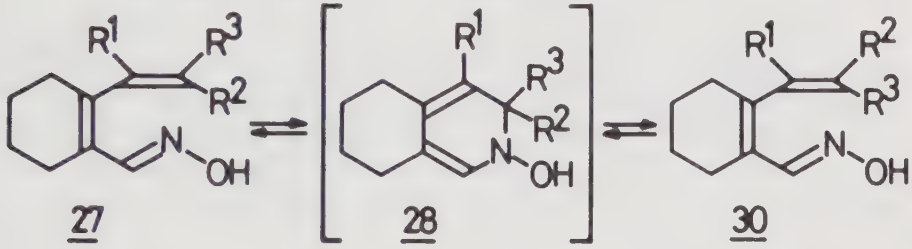
Die Pyridinsynthese aus verschiedenen, substituierten Dienonoximen 23 durch trockene Destillation oder durch Erhitzen derselben mit Acylierungsmitteln wie Säurechloriden oder Säureanhydriden ist eine schon lange bekannte Reaktion [13].



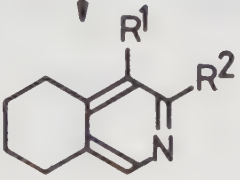

Es ist anzunehmen, dass sich an eine cis-trans Isomerisierung des Dienonoxims 23 zum cis-Isomeren 24 ein elektrozyklischer Ringschluss zum Dihydropyridin 25 anschliesst, welchem unter den

drastischen Reaktionsbedingungen rasche Wasserabspaltung zum Pyridin 26 folgt.

In unserem Arbeitskreis sind die Oxime 27 mit vorgegebener cis-Konfiguration der mittleren Doppelbindung hergestellt worden [14].



27 28 30



29

a) $R^1=R^2=R^3=H$
b) $R^1=R^3=D$, $R^2=H$
c) $R^1=R^3=H$, $R^2=C_6H_5$

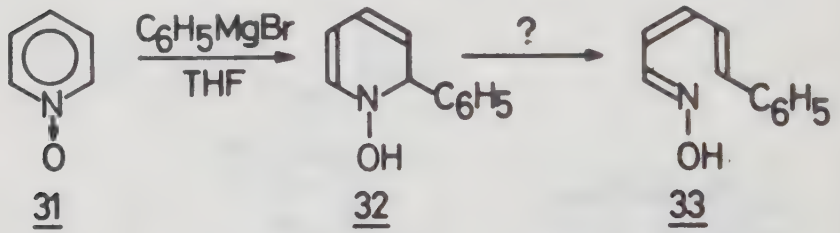
Das Oxim 27a liefert beim Erwärmen auf 80°C in verdünnter Lösung Tetrahydroisochinolin 29a. Wie Versuche mit selektiv deuteriertem Oxim 27b gezeigt haben, erfolgt der Ringschluss zu dem als Zwischenprodukt zu formulierenden N-Hydroxyhexahydroisochinolin 28a irreversibel, d.h. die Abspaltung von Wasser aus 28a erfolgt rascher als die Ringöffnung zum Oxim 27a.

Im Unterschied hierzu erleidet das cis-Oxim 27c bei 100°C in iso-Octan eine Isomerisierung zum thermodynamisch stabileren trans-Oxim 30c. Anscheinend bewirkt die Anwesenheit der Phenylgruppe im Zwischenprodukt 28c, dass nun die Ringöffnung gegenüber der Wasserabspaltung bevorzugt ist. Erwartungsgemäss wird im polaren Medium die Eliminierung von Wasser gegenüber der elektrozyklischen

Ringöffnung beschleunigt. So entsteht aus 27c beim Erwärmen in iso-Butanol das Phenyltetrahydroisochinolin 29c in quantitativer Ausbeute, wobei sich intermediär bis zu etwa 40% des trans-Oxims 30c anreichern.

Es scheint somit, dass das als Zwischenprodukt zu postulierende N-Hydroxy-1,2-dihydropyridin 28 in beiden Fällen nicht stabil ist.

Dieser Befund steht im Widerspruch zu einer kürzlich erschienenen Arbeit von Kato [15], in der das N-Hydroxy-2-phenyl-1,2-dihydropyridin (32) als stabile, kristalline Verbindung beschrieben wird. Sie soll durch Addition von Phenylmagnesiumbromid an Pyridin-N-oxyd (31) in guter Ausbeute entstehen.




31 32 33

Ein Vergleich des UV-Spektrums der von Kato beschriebenen Verbindung mit demjenigen des Dienaldoxims 27c (vgl. Tabelle 1, S. 29) lässt die Vermutung aufkommen, dass Kato nicht das N-Hydroxydihydropyridin, sondern das valenzisomere, offenkettige Dienaldoxim 33 in Händen hatte.

## 1.3. Problemstellung

Wie es scheint, führt die Addition von Phenylgrignardreagens an Pyridin-N-oxyd zu N-Hydroxy-1,2-dihydropyridin oder zum Dienaldoxim. Das Ziel der folgenden Arbeit ist es:

1. Die Struktur der von Kato beschriebenen Verbindung zu überprüfen und
2. Die Struktur weiterer durch Addition von Phenylmagnesiumbromid an substituierte Pyridin-N-oxyde erhaltener Verbindungen aufzuklären und deren Reaktivität zu untersuchen.

## 2. DISKUSSION EIGENER RESULTATE

### 2.1. Ueberprüfung der Arbeiten von Kato, Synthese von 5-Phenyl-penta-2-cis,4-trans-dien-aldoxim.

Die nach der Vorschrift von Kato durchgeführte Addition von Phenylmagnesiumbromid an Pyridin-N-oxyd (31) in Tetrahydrofuran liefert in 47% Ausbeute blassgelbe Nadeln vom Smp. 131,5°- 132°C [1]. Diese zeigen im UV-Spektrum Absorptionsmaxima bei 314 nm (ε = 41600) und 235 nm (ε = 14800) in guter Uebereinstimmung mit den von Kato angegebenen Werten: 313 nm (ε = 51300) und 237 nm (ε = 10800).

Auf Grund der im Kapitel 1.2. angestellten Ueberlegungen stehen für dieses Additionsprodukt die beiden valenzisomeren Strukturen 32 und 33 zur Diskussion, wobei die langwellige UV-Absorption gegen die zyklische Form 32 spricht.

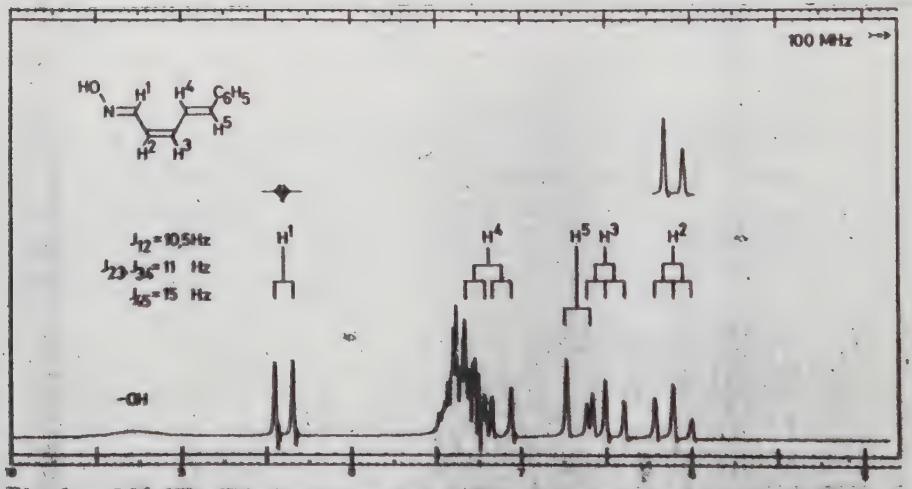
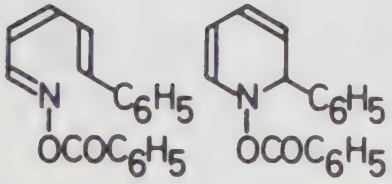



Fig.1: 100 MHz-NMR-Spektrum von 5-Phenylpentadienaldoxim 33 (Entkopplung bei $H^1$ liefert ein Dublett für $H^2$)

1) Smp. nach Kato: 132°- 133°C [15]

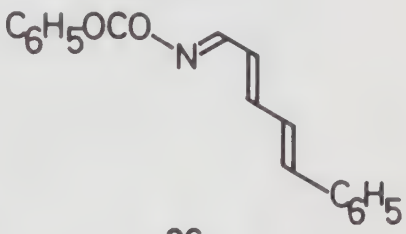
Das 100 MHz-NMR-Spektrum des Grignard-adduktes (Figur 1) zeigt neben dem Signal für die fünf aromatischen Protonen bei 7,3 - 7,5 ppm und einem breiten Singlett für die OH-Gruppe bei 9,0 - 9,5 ppm eine Serie von scharfen Banden zwischen 5,9 und 8,5 ppm, welche den fünf vicinalen Wasserstoffatomen in 32 resp. 33 zuzuordnen ist. Auf Grund einer Analyse nach der 1. Ordnung lassen sich die in Fig.1 aufgeführten vier Kopplungskonstanten herauslesen. Aus dem Auftreten einer vicinal-Kopplung von 15 Hz ergibt sich das Vorliegen einer trans-Doppelbindung am Ende der Kette von fünf Kohlenstoffatomen und damit ein Beweis für die Oxim-Struktur 33 mit der in Fig.1 angegebenen Stereochemie.




34




35

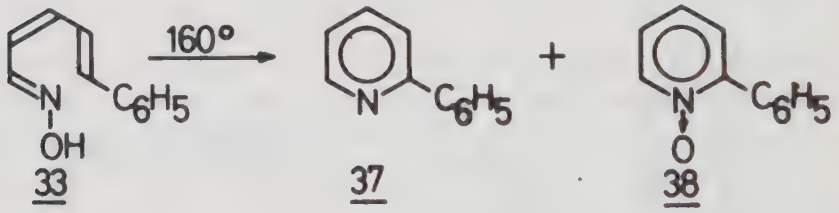



36

Wird das Oxim 33 mit Benzoylchlorid verestert, so entsteht das Benzoat 34 vom Smp. 85°- 87°C. Dieser Verbindung spricht Kato fälschlicherweise die zyklische Struktur 35 zu. Sie soll beim Stehen in Lösung in ein Isomeres vom Smp. 157°C übergehen. Diese Beobachtung von Kato konnte bestätigt werden. Zudem liess sich zeigen, dass diese Isomerisierung nur im Tageslicht vor sich geht. Im Dunkeln sind Lösungen des cis,trans-Oximbenzoates 34 absolut stabil. Die Verbindung vom Smp. 157°C muss demnach das durch Photoisomerisierung gebildete trans,trans-Oximbenzoat 36 darstellen. Die intensive UV-Absorption bei 325 nm ($\varepsilon$ = 56500) sowie die Abwesenheit von NMR-Signalen für Protonen an gesättigten Kohlenstoffatomen bei kleineren $\delta$-Werten als 6 stützt diese Annahme.

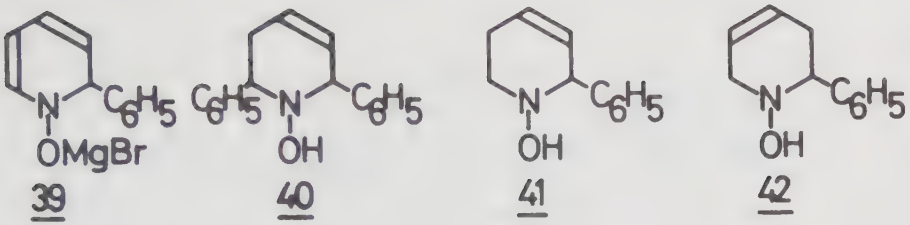
## 2.2. Reaktivität von 5-Phenyl-penta-2-cis,4-trans-dienaldoxim

Im Gegensatz zu den in der Einleitung (Kap. 1.2.) erwähnten Oximen 27a und 27c ist das cis,trans-Oxim 33 bemerkenswert stabil. Erst bei längerem Erhitzen auf 160°C wird es verändert. Nach 24 Stunden unter Rückfluss in Cyclohexanol verbleiben nur noch Spuren an unverändertem Oxim (3%). Neben polymeren Produkten werden aus dem Reaktionsgemisch 27% an 2-Phenylpyridin (37) (Pikrat Smp. 175°C) und 24% an 2-Phenylpyridin-N-oxyd (38) vom Smp. 156°- 157°C isoliert. Letzteres zeigt ein dem 2-Phenylpyridin sehr ähnliches UV- und NMR-Spektrum.




Die Bildung des Oxims 33 durch Grignardaddition an Pyridin-N-oxyd muss über ein Magnesiumsalz der Struktur 39 verlaufen. In der Hoffnung, aus diesem durch Protonierung in der Kälte das N-Hydroxy-1,2-dihydropyridin 32 zu erhalten, wurde die Addition von Phenylgrignardreagens an Pyridin-N-oxyd und die Hydrolyse mit Ammoniumchlorid bei -50°C durchgeführt.

Im ätherischen Extrakt des Reaktionsgemisches wird bei diesem Versuch nur wenig uneinheitliches Harz erhalten, welches kein Oxim 33 enthält. Durch Chromatographie lässt sich daraus N-Hydroxy-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin (40) in Form farbloser Plättchen vom Smp. 136°- 137°C isolieren. Die Struktur ergibt sich aus der Elementaranalyse und den im experimentellen Teil aufgeführten spektralen Daten.




39 40 41 42

Durch mehrmalige Extraktion der wässrigen Phase mit Chloroform bei -10°C wird der grösste Teil des Reaktionsproduktes als zähes Harz isoliert. Säulenchromatographisch lässt sich zeigen, dass dieses zu 12% aus Oxim 33, zu 30% aus 2-Phenylpyridin-N-oxyd (38) und zu 28% aus einer Verbindung $C_{11}H_{13}NO$ vom Smp. 104°- 105°C besteht. Im IR-Spektrum dieser letzten Verbindung ist eine OH-Gruppe erkennbar (Banden bei 3580 $cm^{-1}$ und 3100 - 3400 $cm^{-1}$). Das UV-Spektrum zeigt die Anwesenheit einer unkonjugierten Phenylgruppe an (Multiplett um 256 nm ($\varepsilon$ = 225) ). Diese ist auch im NMR-Spektrum (Figur 2) an der scharfen, 5 Protonen entsprechenden Bande bei 7,3 ppm zu erkennen.

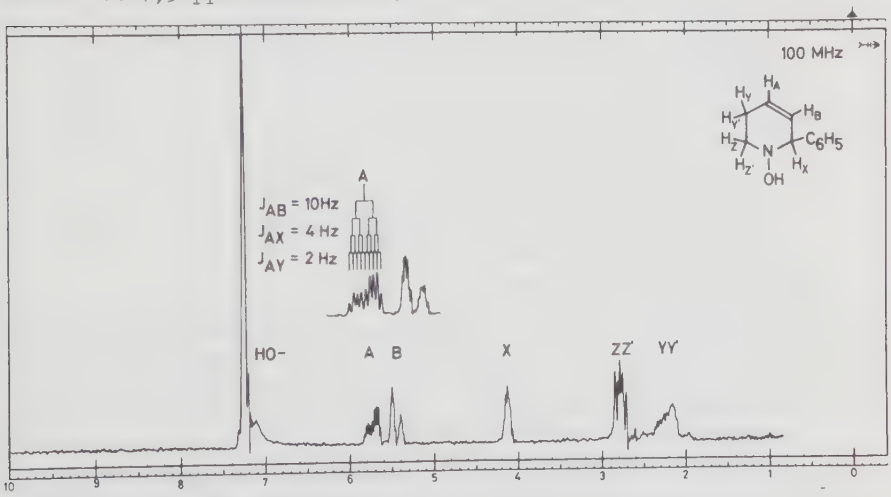



Fig.2: 100 MHz-NMR-Spektrum von N-Hydroxy-2-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin 41 [1].

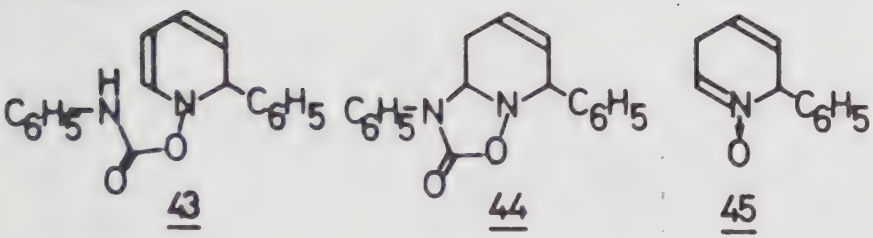
1) Welchem der beiden Vinylprotonen in Formel 41 die Signalgruppe A zuzuordnen ist, ist unsicher.

Ausserdem treten fünf weitere Signalgruppen mit einen Integralverhältnis von 1:1:1:2:2 auf. Auf Grund der chemischen Verschiebung und der Spin-Spin-Aufspaltung dieser Signale lässt sich von den beiden möglichen Strukturen 41 und 42 für die Verbindung vom Smp. 103°- 105°C die letztere ausschliessen:

Das Signal des einen Vinylprotons (in Fig.2 mit A bezeichnet) erscheint als Multiplett, welches durch Ueberlagerung von vier Tripletts zustande kommt. Dieses Proton wird somit durch Kopplung mit vier vicinalen oder allylständigen H-Atomen aufgespalten, was nur bei Struktur 41 möglich ist. Ueberdies müsste die zum Stickstoff benachbarte Methylengruppe für 42 ihr Signal bei einem höheren $\delta$-Wert als 2,8 zeigen.

Sowohl das Oxim 33 als auch das N-Hydroxytetrahydropyridin 41 sind gut ätherlösliche Verbindungen. Da sie im Aetherextrakt des Reaktionsgemisches nicht auftreten, muss angenommen werden, dass sie einen gemeinsamen wasser- und chloroformlöslichen Vorläufer aufweisen. Dies wird dadurch bestätigt, dass die Bildung des Oxims 33 im rohen Chloroformextrakt des kalten Reaktionsgemisches leicht UV-spektroskopisch verfolgt werden kann; dieser zeigt anfänglich nur ein schwaches Maximum bei 310 nm ($E^1_1$ = 24). Nach 10 Stunden bei 54°C wird das charakteristische UV-Spektrum des Oxims 33 mit einem Maximum bei 314 nm und einem Extinktionswert entsprechend 40% Oxim ($E^1_1$ = 1000) beobachtet.

Auf Grund der Entstehungsweise kommt für den labilen Vorläufer der drei Produkte 33, 38 und 42 entweder N-Hydroxy-2-phenyl-1,2-dihydropyridin (32) oder ein Isomeres davon in Frage. Durch Entfernen des Lösungsmittels am Hochvakuum bei -20°C lässt sich aus dem Chloroformextrakt ein farbloses Harz isolieren, welches mit Phenylisocyanat ein 1:1 Addukt vom Smp. 102°- 104°C liefert.



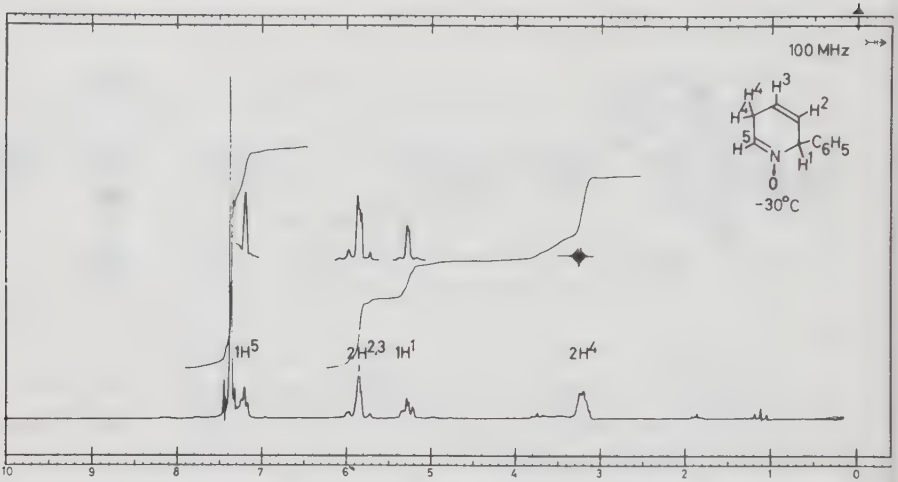
43 44 45

Diesem kommt auf Grund der spektroskopischen Daten nicht die aus 32 zu erwartende Urethanstruktur 43, sondern die dazu isomere Oxadiazolidinonstruktur 44 zu:

So zeigt das IR-Spektrum die für Oxadiazolidinone typische C=O Valenzschwingung bei 1750 $cm^{-1}$ [16]. Eine NH-Gruppe ist in dieser Verbindung nicht enthalten, wie aus der Abwesenheit einer N-H Valenzschwingungsbande zwischen 3400 und 3500 $cm^{-1}$ ersichtlich ist.

Das NMR-Spektrum weist neben den Signalen für die aromatischen Protonen (10 H) weitere vier Signalgruppen mit einem Integrationsverhältnis von 2:1:1:2 auf. Von diesen ist die 2 Protonen entsprechende breite Bande um 2,5 - 3 ppm einer Methylengruppe zuzuordnen, welche einem als Doppeldublett bei 5,2 ppm erscheinenden Proton benachbart ist, wie sich durch ein Entkopplungsexperiment beweisen lässt. Ein solches Strukturelement ist nur in Struktur 44, nicht aber in 43 enthalten.

Da Nitrone bekanntlich sehr leicht 1,3-dipolare Cycloadditionen mit Phenylisocyanat eingehen [17], ist es wahrscheinlich, dass dem Vorläufer des Cycloadduktes 44 die Nitronstruktur 45 zukommt. Diese Struktur wird durch das NMR-Spektrum des aus dem Chloroformextrakt isolierten Harzes bestätigt (Fig.3).



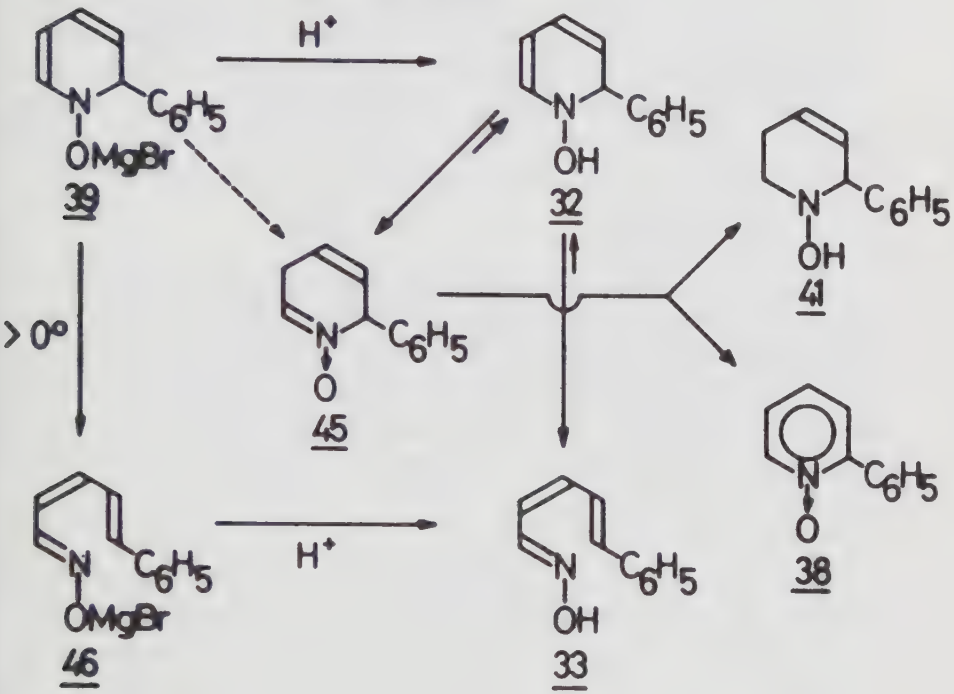

Fig,3: 100 MHz-NMR-Spektrum von 2-Phenyl-2,5-dihydropyridin-N-oxyd (45) (Entkopplung bei $H^4$ liefert ein Singlett für $H^5$)

Aus der Struktur 44 lässt sich zwangslos die Entstehung der Produkte 38 und 41 durch Disproportionierung erklären. Das Oxim 33 kann durch Tautomerie zum N-Hydroxy-2-phenyl-1,2-dihydropyridin (32) und anschliessende Ringöffnung entstanden sein. Durch Addition von überschüssigem Phenylgrignardreagens an das während der Hydrolyse entstehende Nitron 45 lässt sich auch die Bildung von 40 erklären.

Das Nitron 45 ist thermolabil. Nach 17-stündigem Erwärmen ohne Lösungsmittel auf 50°C lassen sich 25% Oxim 33, 17,5% N-Hydroxytetrahydropyridin 41 und 26% 2-Phenylpyridin-N-oxyd (38) isolieren. Eine 0,13 M Lösung des Nitrons 45 in Chloroform liefert nach einwöchigem Stehen bei Zimmertemperatur 42,5% des Oxims 33, 8,5% des Tetrahydropyridins 41 und 12% des Phenylpyridin-N-oxyds 38. Die unterschiedliche Zusammensetzung des aus dem Nitron 45 erhältenen Produktgemisches ist als Folge der verschiedenen Konzentrationen in den einzelnen Versuchen erklärlich. So ist es plausibel, dass die Disproportionierung bei höherer Konzentration, die Ringöffnung als monomolekulare Reaktion in verdünnter Lösung bevorzugt ist.

Die vorliegenden Resultate lassen sich im folgenden Schema I zusammenfassen:

Schema I



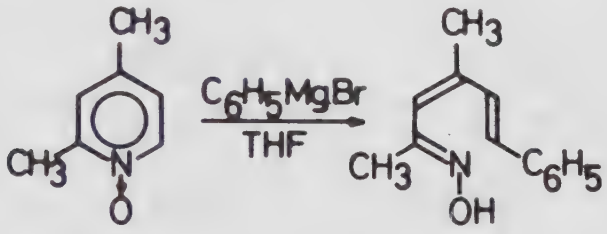

Das bei der Grignard-Addition zunächst gebildete Magnesiumsalz 39 erleidet oberhalb 0°C eine elektrozyklische Ringöffnung in das Oximsalz 46, welches durch Protonierung in das Oxim 33 übergeht. Die Protonierung des Salzes 39 bei -50°C liefert das als Zwischenprodukt anzunehmende N-Hydroxydihydropyridin 32, welches zum Nitron 45 tautomerisiert. Eine direkte Bildung dieses Nitrons aus dem Magnesiumsalz 39 durch Protonierung am C5 ist allerdings nicht auszuschliessen. Das Nitron 45 besitzt die beiden Reaktionsmöglichkeiten der Disproportionierung in die Verbindungen 38 und

41 und, über das mit ihm im Gleichgewicht stehende N-Hydroxydihydropyridin 32, der Ringöffnung zum Oxim 33. Eine direkte Bildung des Oxims 33 aus 45 ist ebenfalls denkbar. Es scheint, dass das Gleichgewicht N-Hydroxydihydropyridin 32 ⇌ Oxim 33 ganz auf der Seite des offenkettigen Valenzisomeren liegt. Erst bei höherer Temperatur werden merkliche Anteile zyklischer Folgeprodukte von 32 gebildet, nämlich das durch Wasserabspaltung entstandene 2-Phenylpyridin (37), sowie das N-Oxyd 38, welches durch Disproportionierung des mit dem N-Hydroxypyridin 32 tautomeren Nitrons 45 entstanden sein muss.

Es erstaunt zunächst, dass N-Hydroxytetrahydropyridin 41, das andere Disproportionierungsprodukt des Nitrons 45, im Pyrolyseprodukt des Oximes 33 nicht aufgefunden wird. Es zeigt sich aber in einem Kontrollversuch, dass diese Verbindung unter den Pyrolysebedingungen bei 160°C instabil ist und neben polymerem Harz zu 31% 2-Phenylpyridin (37) und zu 14% 2-Phenylpyridin-N-oxyd (38) bildet.

## 2.3. Synthese von 4-Methyl-hexadien-2-onoximen.

Uns interessierte die Frage, in welcher Weise Lage und Einstellgeschwindigkeit des Valenzisomerisierungsgleichgewichts Dienonoxim ⇌ N-Hydroxy-1,2-dihydropyridin durch Alkylsubstituenten beeinflusst wird. Aus diesem Grund wurde die Grignardaddition von Phenylmagnesiumbromid an 2,4-Lutidin-N-oxyd (47) untersucht.




47 48

Das bei dieser Reaktion zu erwartende Oxim 48 ist, wie unten beschrieben wird, auch aus einem azyklischen Vorläufer leicht zugänglich.

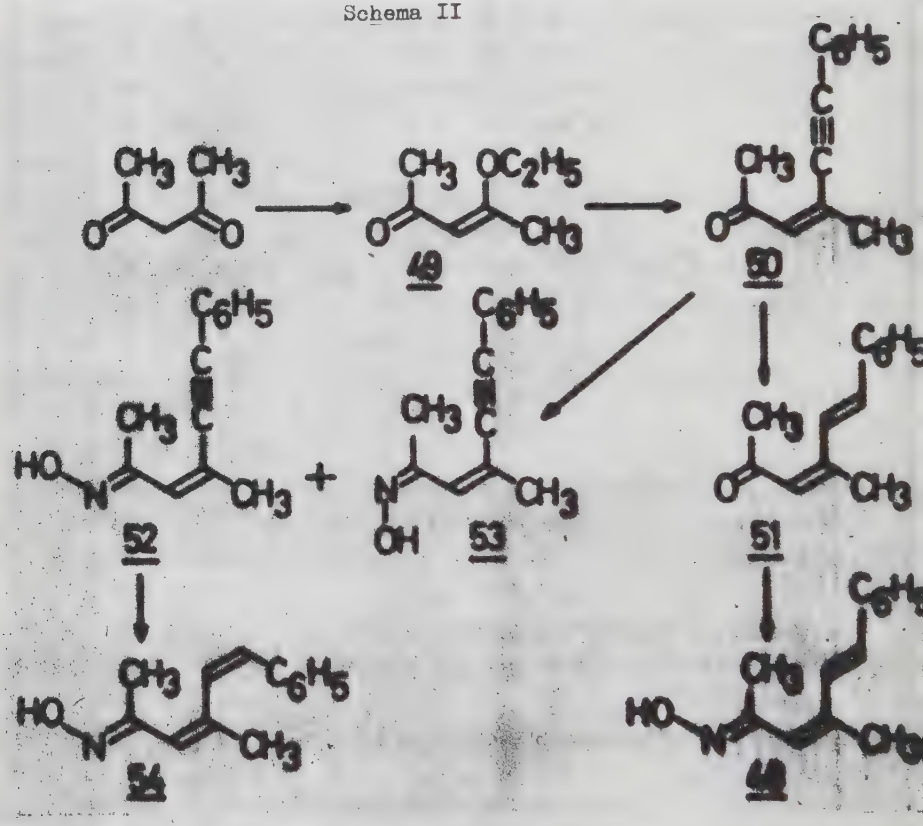
Die Addition von Phenylmagnesiumbromid an 2,4-Lutidin-N-oxyd (47) in Tetrahydrofuran bei 0°C liefert ein kristallines Produkt vom Smp. 78,5°- 81°C in 40% Ausbeute. Auf Grund der spektroskopischen Daten lässt sich dieses als das Dienonoxim der Struktur 48 ansprechen.

Im IR-Spektrum ist, ausser den OH-Valenzschwingungen bei 3580 $cm^{-1}$ und 3100 - 3500 $cm^{-1}$, die für Oxime typische Doppelbande bei 930 $cm^{-1}$ und 965 $cm^{-1}$ zu erkennen. Das UV-Spektrum weist zwei Banden bei 310 nm ($\varepsilon$ = 24500) und 235 nm ($\varepsilon$ = 17000) auf und beweist damit das Vorliegen eines konjugierten Systems. Das NMR-Spektrum enthält alle für die Struktur 48 zu erwartenden Banden. Insbesondere

lässt ein AB-Signal ($\delta_A$ = 6,75, $\delta_B$ = 7,60) mit einer Kopplung von 16 Hz auf das Vorliegen einer endständigen trans-Doppelbindung schliessen.

Auf dem im Schema II angegebenen Weg ist das dem Oxim 48 zugrundeliegende cis,trans-Dienon leicht zugänglich [1].

Schema II




Die Umsetzung dieses Ketons 51 mit Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumacetat in Aethanol liefert ein Gemisch, aus welchem in 62% Ausbeute eine Verbindung vom Smp. 78,5°- 81°C isoliert werden

---

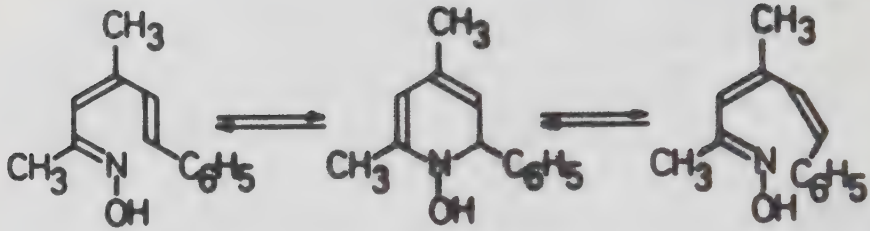
1) Ueber die einzelnen Stufen dieser Synthese und den Beweis der Stereochemie für das Dienon 51 wird an anderer Stelle [18] berichtet.

kann, welche mit dem bei der Grignardaddition gebildeten Oxim 48 identisch ist. Auf Grund dieser chemischen Verknüpfung ist die cis-Stereochemie der mittleren Doppelbindung im Oxim 48 gesichert. Die anti-Konfiguration ergibt sich aus dem NMR-Spektrum: Das zur Oximinogruppe α-ständige Vinylproton zeigt ein Signal bei 5,8 ppm, an derselben Stelle wie das entsprechende Proton im cis,cis,anti-Oxim 54 vom Smp. 73°- 75°C. Dieses lässt sich aus dem anti-Acetylenoxim 52 bekannter Stereochemie [18] durch partielle katalytische Hydrierung darstellen.

Bekanntlich hängt die Lage des NMR-Signals für die α-Protonen in Aldo- und Ketoximen von der Stereochemie der Oximgruppierung ab [19]. Protonen am syn-ständigen α-C-Atom zeigen kleinere, diejenigen am anti-ständigen grössere δ-Werte. Auf Grund dieser Gesetzmässigkeit kann die Stereochemie der beiden, aus dem Acetylenketon 50 erhältlichen Oxime festgelegt werden. Dem mehrheitlich gebildeten Isomeren, dessen Signal für das α-Vinylproton bei 6,25 ppm liegt, ist die anti-Stereochemie 52, dem andern mit dem entsprechenden Signal bei 6,95 ppm die syn-Struktur 53 zugeordnet worden [18].

## 2.4. Reaktivität von 4-Methyl-hexadienonoximen

Bei Vorliegen eines Gleichgewichts zwischen den offenkettigen Dienonoximen 48 und 54 und dem zyklischen Valenzisomeren 55 sollte, auch bei einseitiger Lage desselben, cis,cis-Oxim 54 über 55 ins thermodynamisch stabilere cis,trans-Oxim 48 übergehen.



48 55 54

Wird das cis-Oxim 54 in Aethanol während 9 Std. auf 60°C erhitzt, so lässt sich durch Chromatographie aus dem Reaktionsgemisch ein farbloses, dünnschichtchromatographisch einheitliches Oel isolieren (89% Ausbeute). Dasselbe Oel wird auch aus dem trans-Oxim 48 unter denselben Bedingungen in 82% Ausbeute erhalten. Bei diesem Oel handelt es sich, wie aus der Elementaranalyse seines Pikrates vom Smp 115,5°- 117,5°C hervorgeht, um ein Isomeres der Oxime 48 und 53. Die Vermutung, es handle sich um das erwartete, mit den Oximen valenzisomere N-Hydroxy-2-phenyl-4,6-dimethyl-1,2-dihydropyridin (55) trifft nicht zu, wie sich aus der Abwesenheit einer OH-Valenzschwingung bei 3500 $cm^{-1}$ im IR-Spektrum ergibt. Auf Grund der spektroskopischen Daten kann diesem Oel die mit 55 tautomere Nitronstruktur 56 zugeschrieben werden.

Im IR-Spektrum ist die für N-Oxyde typische N-O-Valenzschwingung bei 1225 $cm^{-1}$ zu erkennen. Das UV-Spektrum zeigt ein Maximum bei 309 nm ($\varepsilon$ = 8100). Im NMR-Spektrum (Figur 4) ist ein ABX-Signal zu erkennen. Nach dem $\delta$-Wert des AB-Teils kommt dieser der allylständigen $CH_2$-Gruppe in 56 zu, welche mit dem benachbarten Proton koppelt.

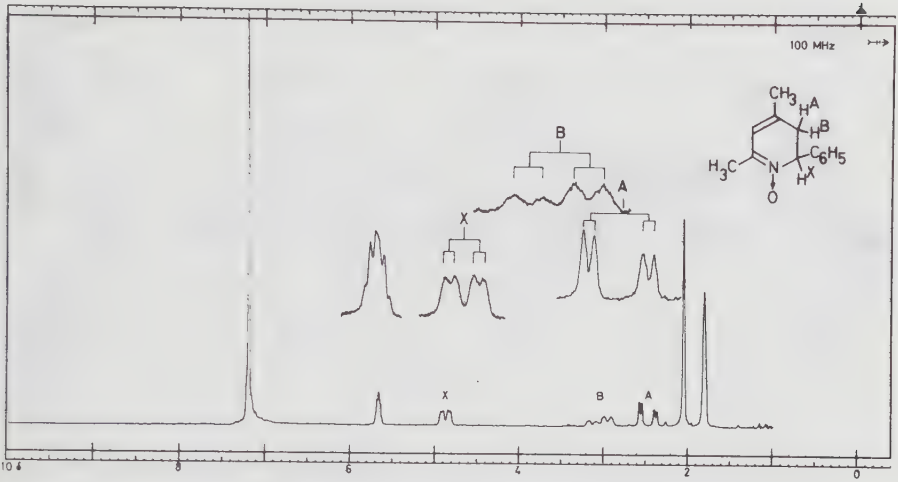
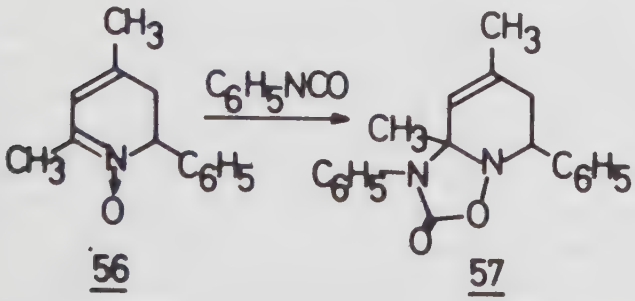


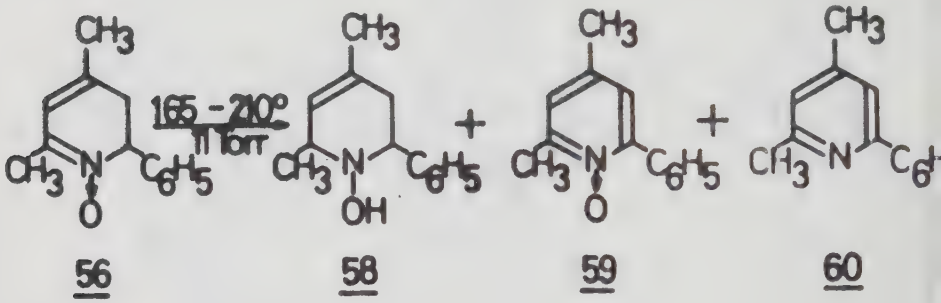

Fig.4: 100 MHz-NMR-Spektrum von 2-Phenyl-4,6-dimethyl-2,3-dihydropyridin-N-oxyd 56




Mit Phenylisocyanat liefert das Nitron 56 ein 1:1-Addukt vom Smp. 125°- 127°C. Die Struktur 57 für dieses Addukt ergibt sich aus den im experimentellen Teil angegebenen Daten.

Im Unterschied zum entsprechenden unsubstituierten Nitron 41 erleidet das Dimethylhomologe 56 erst oberhalb 150°C eine Veränderung. Destillation desselben bei 165°- 210°C und 11 Torr liefert neben 15% Edukt die Disproportionierungsprodukte 58 (23%) und 59 (23%) neben 60 (20%). Die Strukturen von 58, 59

und 60 folgen aus den im experimentellen Teil angegebenen Daten.




56 58 59 60

Wird die Isomerisierung des cis,cis-Oxims 54 in Aethanol UV-spektroskopisch verfolgt, so zeigt sich eine exponentielle Abnahme der Extinktion bei 300 nm, entsprechend einer Reaktion 1. Ordnung. Eine intermediäre Bildung des cis,trans-Oxims 48 kann damit ausgeschlossen werden, denn dieses zeigt eine intensive UV-Bande bei 310 nm. Es ist auffallend, dass der sowohl vom cis- wie vom trans-Oxim erreichte Endwert der Absorption bei 310 nm deutlich niedriger liegt, als bei einer quantitativen Bildung von Nitron 56 zu erwarten wäre. Nach 9 Halbwertszeiten verbleibt eine schwache, breite Absorptionsbande mit einem Maximum bei 300 nm (vgl. Fig.5). Umgerechnet auf eingesetztes Oxim entspricht die Extinktion bei dieser Wellenlänge einem ε-Wert von 1800 (Das Nitron zeigt ein ε von 8000 bei 310 nm). Es steht somit fest, dass beim Erwärmen der Oxime in Lösung nicht das Nitron 56 sondern ein labiler Vorläufer davon gebildet wird. Wir nehmen an, dass diesem die mit den Oximen valenzisomere Struktur des N-Hydroxydihydropyridins 55 zukommt (Aehnlich substituierte N-Alkyl-1,2-dihydropyridine zeigen Absorptionsmaxima zwischen 300 und 340 nm mit ε-Werten um 3000 [20] ).

48

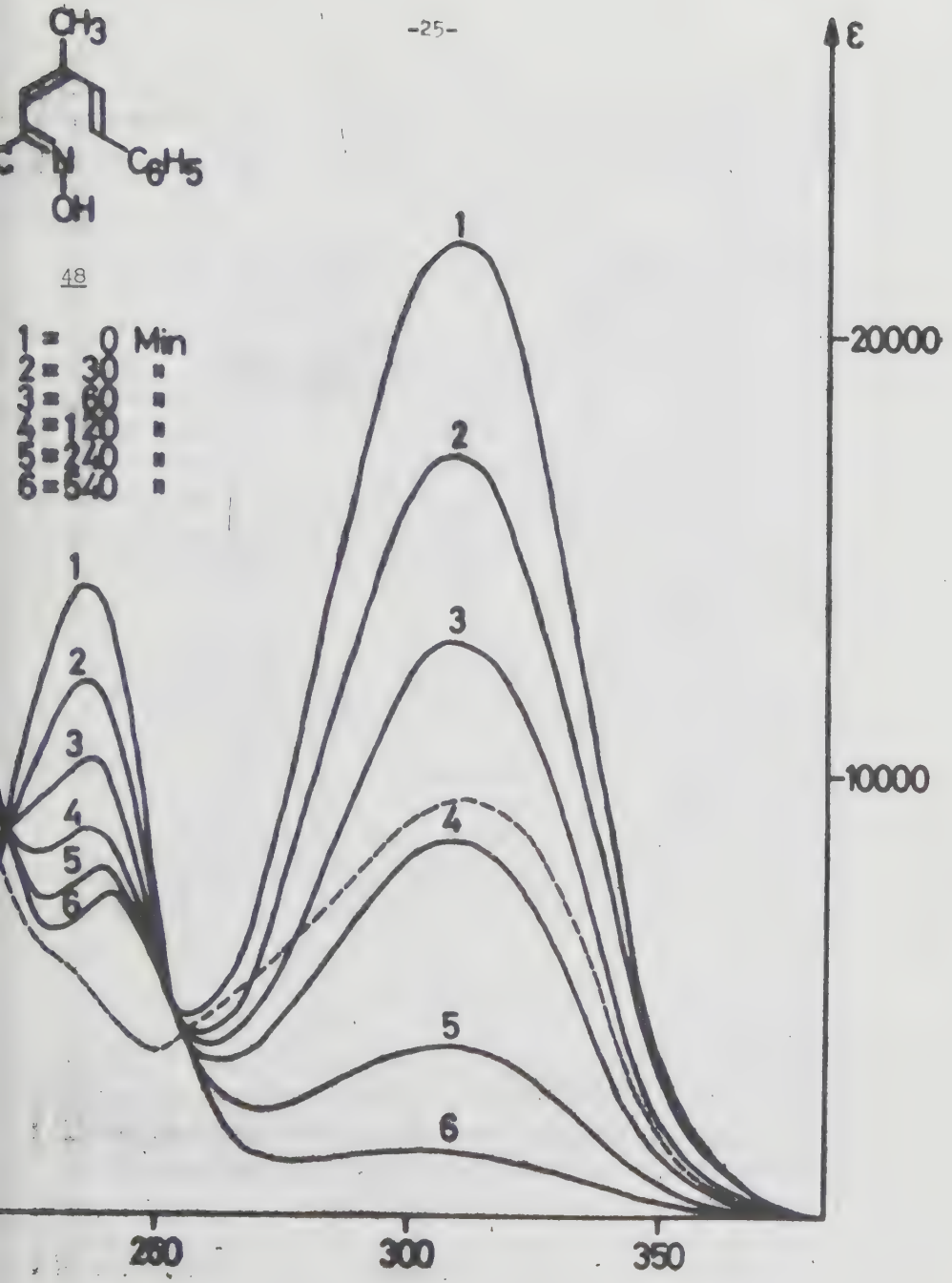



Fig. 5: UV-Spektroskopische Verfolgung der Reaktion von 48 in Aethanol bei 60°C. ------ Spektrum des Nitrons 56

Versuche, den Nitronvorläufer der mutmasslichen Struktur 55 durch Einengen des Lösungsmittels bei -20°C am Hochvakuum zu isolieren, schlugen fehl. Es wurde hierbei lediglich das Nitron 56 isoliert.

Beim Erwärmen in Cyclohexan zeigen 48 und 54 zunächst eine Abnahme der Extinktion bei 310 nm. Diese nimmt dann aber beim Fortschreiten der Reaktion wieder zu auf einen Endwert, der einer quantitativen Bildung von Nitron 56 entspricht [1]. Es scheint somit, dass das aus den beiden Dienonoximen 48 und 54 primär gebildete N-Hydroxydihydropyridin 55 zwar gegenüber diesen thermodynamisch bevorzugt ist, dass es aber selbst nur in verdünnter, alkoholischer Lösung beständig ist und in unpolaren Lösungsmitteln wie Cyclohexan, in konzentrierterer, alkoholischer Lösung oder beim Isolieren unter Prototropie ins Nitron 56 übergeht.

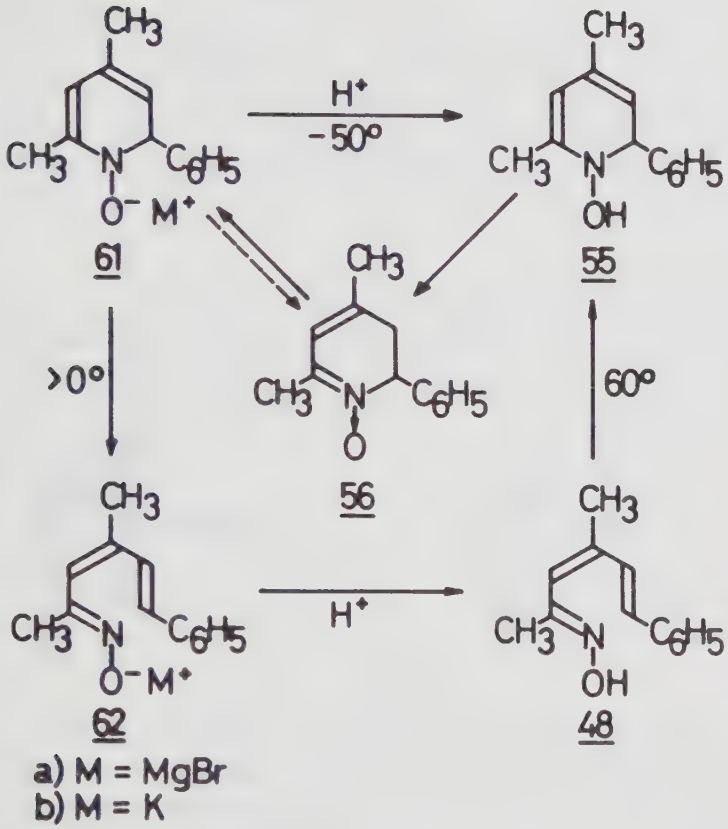
Daraus, dass bei der Grignardaddition von Phenylmagnesiumbromid an 2,4-Lutidin-N-oxyd bei 0°C das trans-Oxim 48 erhalten wird, lässt sich schliessen, dass das gegenüber 48 stabile N-Hydroxydihydropyridin 55 nicht als Zwischenprodukt auftritt. Wird die Grignardaddition und die Hydrolyse des Reaktionsgemischs bei -50°C durchgeführt, so lässt sich aus dem Aetherextrakt kein Oxim 48 mehr isolieren. Die Extraktion der anfallenden wässrigen Phase mit Chloroform liefert hingegen das Nitron 56 in 44% Ausbeute.

Die beschriebenen Resultate lassen sich wie in Schema III angedeutet zusammenfassen:

---

1) Einen ähnlichen Verlauf nimmt übrigens die Reaktion auch in iso-Butanol beim Arbeiten in konzentrierterer Lösung.

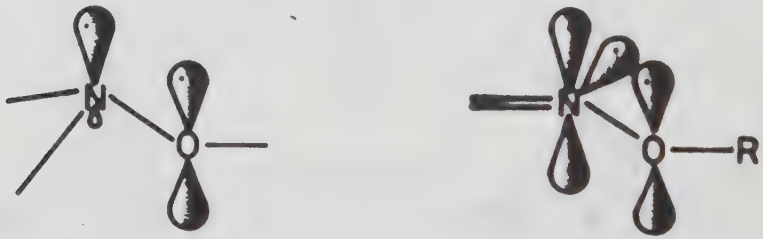
Schema III




Das bei der Grignardaddition zunächst gebildete Magnesiumsalz 61a liefert bei der Protonierung in der Kälte bei -50°C N-Hydroxydihydropyridin 55, welches durch Prototropie in das Nitron 56 übergeht. Eine direkte Bildung desselben durch Protonierung von 61a am C3 lässt sich allerdings nicht ausschliessen. Oberhalb 0°C erleidet 61a eine elektrozyklische Ringöffnung in das Oximsalz 62a, aus welchem durch Protonierung das Oxim 48 entsteht. Das Oxim 48 ist, anders als sein unsubstituiertes Homologes 33, thermodynamisch instabil und geht oberhalb 60°C in sein Valenzisomeres 55 und daraus in das Nitron 56 über. Interessanterweise scheint somit im Falle des Grignardadduktes das offenkettige

Magnesiumsalz vor dem zyklischen Valenzisomeren thermodynamisch bevorzugt zu sein, während in den protonierten Verbindungen 48 und 55 die Gleichgewichtslage gerade umgekehrt ist. In Uebereinstimmung mit dieser Annahme bildet sich aus dem Nitron 56 bei 25°C nach Behandlung mit Kaliumtertiärbutylat und anschliessender Neutralisation mit Essigsäure das Oxim 48 in 40% Ausbeute. Diese Isomerisierung lässt sich über die Kaliumsalze 61b und 62b erklären.

Die NO-Einfachbindung in einem Hydroxylamin ist, wegen der abstossenden Wechselwirkung zwischen nichtbindenden Elektronenpaaren ähnlicher Symmetrie auf benachbarten Atomen (Figur 6)

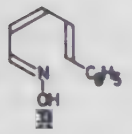
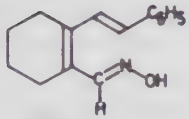
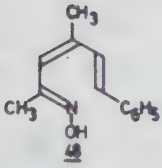



Figur 6

energetisch ungünstig. Diese Wechselwirkung ist im Oxim kleiner, da das freie Elektronenpaar auf dem Stickstoff in diesem $sp^2$-hybridisiert ist und in der Molekülebene liegt. Ausserdem ist im Oxim Konjugation zwischen dem Sauerstoff und der C=N-Doppelbindung möglich. Es ist nun einleuchtend, dass ein mit dem Oxim im Gleichgewicht stehendes Hydroxylamin umso stärker begünstigt ist, je mehr die freien Elektronenpaare am Sauerstoff durch Bindungspartner abgesättigt sind. Durch diese Ueberlegung wird es erklärbar, warum in dem untersuchten Beispiel (Schema III) als Anion das Oxim bevorzugt ist, während in der protonierten Form das Hydroxylamin das stabilere Valenzisomere darstellt.

Der Einfluss der beiden Methylgruppen im Oxim 48 äussert sich, wie in den entsprechenden Dienonen, in einer Destabilisierung der offenkettigen Struktur. Diese Destabilisierung ist mit einem Verlust von Konjugationsenergie durch die von den Substituenten erzwungene Verdrehung des konjugierten Systems erklärbar. Diese Verdrehung äussert sich auch im UV-Spektrum in einer Verkleinerung der ε-Werte, wie aus den Angaben in Tabelle I zu ersehen ist.

Tabelle I: UV-Maxima und ε-Werte einiger Dienonoxime in Aethanol.

| | $\lambda_{max}$ | ε | $\lambda_{max}$ | ε |
|---|---|---|---|---|
|  | 314 nm | 41600 | 235 nm | 15000 |
|  | 320 nm | 34000 | 240 nm | 16800 |
|  | 310 nm | 24600 | 235 nm | 15000 |

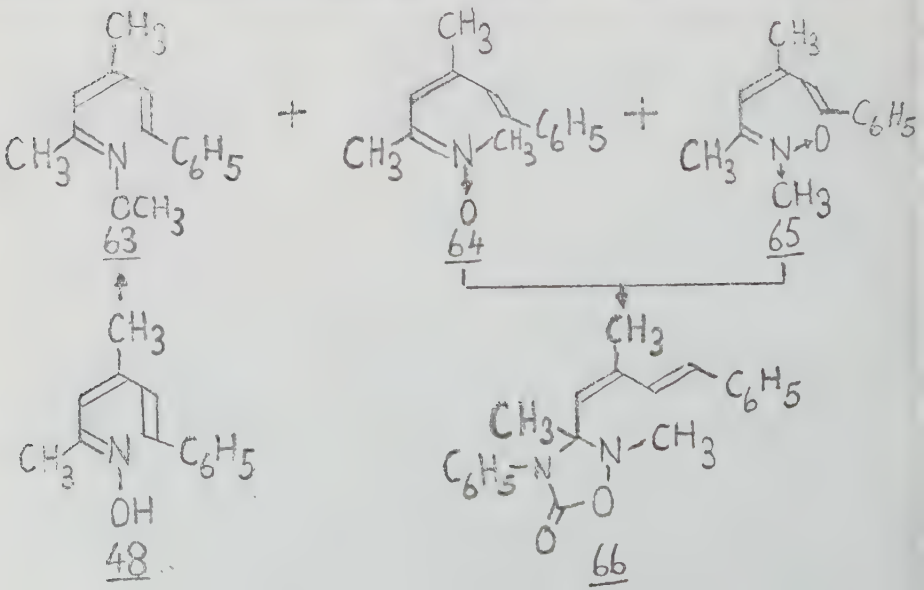
Während das Nitron 45 durch Protonierung des Dihydropyridin-Vorläufers 32 in β-Stellung zum Stickstoff gebildet wird, erfolgt die Protonierung des homologen Dihydropyridins 55 am δ-C-Atom. Dieser Unterschied im Ort der Protonierung mag auf die Hinderung des Angriffs der Säure an dem durch zwei Methylgruppen flankierten β-C-Atoms in 55 zurückzuführen sein. Auch die im Vergleich zu 45 grössere Stabilität von 55 gegenüber der Disproportionierung kann durch die sterische Abschirmung dieser Verbindung durch die beiden Methylgruppen erklärt werden.

## 2.5. N-Methoxy-4-methyl-6-phenyl-hexa-3-cis,5-trans-dien-2-onimin.

Wie im vorstehenden Abschnitt gezeigt worden ist, geht das N-Hydroxy-1,2-dihydropyridin 55 durch Tautomerie in das isomere Nitron 56 über. Ein Ersatz des Hydroxylwasserstoffs durch eine Methylgruppe im Oxim 48 sollte durch Ringschluss zu einem chemisch fassbaren, wenn auch labilen N-Methoxy-1,2-dihydropyridin der Struktur 67 führen.

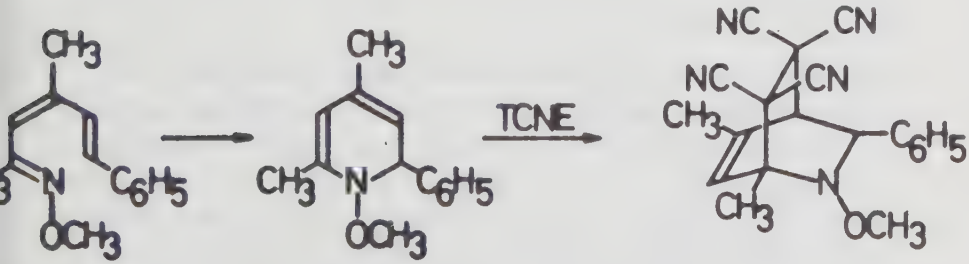
Die Umsetzung vom Dienonoxim 48 mittels Dimethylsulfat und Natriummethylat in Methanol liefert den gewünschten O-Methyläther 63 als farbloses, zersetzliches Oel (15%), neben den beiden kristallinen N-Methylderivaten 64 und 65. Diese werden durch die Bildung desselben Phenylisocyanatadduktes 66 vom Smp. 126°C charakterisiert. Die stereochemische Zuordnung der Nitrone 64 und 65 erfolgt wie für die Oxime auf Grund der Lage des NMR-Signals für das α-Vinylproton.

Dem überwiegend gebildeten Isomeren mit einem Signal bei 6,0 ppm schreiben wir die anti-Konfiguration 64, dem anderen mit einem Signal bei 6,63 ppm die syn-Stereochemie 65 zu.



Der O-Methyläther 63 wird auch durch Umsetzen des entsprechenden cis,trans-Ketons 51 mit O-Methylhydroxylamin [21] und Natriumacetat in Alkohol erhalten. Beim Erwärmen auf 80°C in Aethanol bildet sich aus dem Methyläther 63 zu ca. 70% 6-Phenyl-2,4-lutidin (60), wie UV- und NMR-spektroskopisch gezeigt werden kann.

Wird die Reaktion in verdünnter Lösung in Aethanol bei 80°C UV-spektroskopisch verfolgt, so zeigt sich, dass die Bildung des 2-Phenyllutidins (60) über ein Zwischenprodukt erfolgt: Die Intensität der langwelligen Absorption des Methyläthers 63 nimmt zunächst ab, ohne dass die charakteristischen Absorptionsbanden des Phenylpyridins 60 erscheinen. Diese treten erst nach längerer Reaktionszeit (ca. 1 Std.) auf. Der Versuch, das labile Zwischenprodukt der mutmasslichen Struktur 67 durch Entfernen des Lösungsmittels am Hochvakuum bei 0°C zu isolieren schlug fehl, es wird, wie NMR-spektroskopisch festgestellt werden kann, zu etwa 70% 2-Phenyl-lutidin neben 30% uneinheitlichem Produkt isoliert. Beim Erwärmen des O-Methyläthers 63 mit Tetracyanoäthylen in Acetonitril auf 80°C während 20 Minuten gelingt es jedoch, aus dem Reaktionsgemisch in 17% Ausbeute ein 1:1 Addukt vom Smp. 157°- 159°C zu isolieren. Die bizyklische Struktur 68 für dieses Addukt folgt aus den im experimentellen Teil angegebenen Daten.




Somit besteht ein direkter chemischer Beweis dafür, dass der Oximäther 63 einen elektrozyklischen Ringschluss zum valenzisomeren 1,2-Dihydropyridin 67 eingeht, bevor unter Abspaltung von Methanol Aromatisierung eintritt.

## 2.6. Kinetische Messungen

Durch Veresterung von Oximen mit Benzoylchlorid in Pyridin bei $0^{\circ}C$ lassen sich kristalline Oximbenzoate in guter Ausbeute darstellen. Die in Tab. IV aufgeführten Oximester gehen in Lösung oberhalb $50^{\circ}C$ quantitativ in die entsprechenden Pyridine über. Bei dieser Reaktion sind N-Benzoyloxy-1,2-dihydropyridine als labile Zwischenprodukte anzusehen. Die Bildung eines Solchen lässt sich beim Erwärmen der Benzoate 48b und 54b in Cyclohexan UV-spektroskopisch erkennen. Hier nimmt zunächst die Extinktion im ganzen Spektralbereich rasch ab und erst nach längerer Reaktionszeit treten die charakteristischen Banden des Phenyllutidins 60 auf. In Aethanol lässt sich keine Anreicherung eines Zwischenproduktes feststellen, was auf eine erwartungsgemässe Beschleunigung der Eliminierung von Benzoesäure zurückgeführt werden kann.

Die Geschwindigkeit der Ringschlussreaktion wird für die in Tab. IV aufgeführten Oxime und Oximderivate UV-spektroskopisch gemessen. Dazu wird die zeitliche Abnahme der Extinktion im Bereich oberhalb 340 nm verfolgt, wo die Reaktionsprodukte und die labilen Zwischenstufen keine nennenswerte Absorption zeigen. Die berechneten Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten 1.Ordnung sind in Tab. IV angegeben.

Für das Benzoat 48b sind die Aktivierungsparameter und die Lösungsmittelabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten bestimmt worden (Tabellen II und III). Der negative Betrag der Aktivierungsentropie für das Benzoat 48b liegt in einem Bereich, welcher für unimolekulare 6-Zentrenreaktionen charakteristisch ist [23], wie einem Vergleich mit den in Tab. II aufgeführten Beispielen zu entnehmen ist. In dieser sind die in unserem Labor bestimmten thermodynamischen Daten für die cis,trans-Isomerisierung zweier Dienone aufgeführt. Bei dieser Reaktion erfolgt, wie gezeigt werden konnte, im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ein elektrozyklischer Ringschluss zum 2H-Pyran[18].

Die geringe Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten ist ebenfalls typisch für elektrozyklische Reaktionen [18, 24]. Die kleine Verlangsamung in polaren Lösungsmitteln deutet darauf hin, dass der Uebergangszustand etwas unpolarer als das Dienonoximbenzoat ist. Auf Grund der ähnlichen Struktur der in Tab. IV aufgeführten Verbindungen sind für diese ein gleichartiger Lösungsmitteleffekt und ähnliche Aktivierungsparameter wie für 48b zu erwarten.

Aus den in Tab. IV angegebenen Werten für die Geschwindigkeitskonstanten lassen sich drei Tatsachen herauslesen:

1. Die trans-isomeren Oxime und Oximbenzoate gehen eine Zyklisierung zwei- bis dreimal rascher als die entsprechenden cis-Isomeren ein.

   Während bei den in Tab. II aufgeführten Dienonen die Ringschlussgeschwindigkeit der cis,cis-Form leicht an der Isomerisierung zum cis,trans-Keton gemessen werden kann, ist der Ringschluss der cis,trans-Form einer kinetischen Beobachtung nicht zugänglich. Unter der Annahme, dass bei Ersatz einer Carbonylgruppe durch eine Oximinogruppe in Heterotrienen der Form 3 die Ringschlussgeschwindigkeit für die cis-und die trans-Form sich in gleicher Weise ändert, lässt sich auch für die Dienone 3 (X=O) ein Geschwindigkeitsverhältnis $k_{trans}/k_{cis}$ in derselben Grössenordnung wie für die Oxime erwarten. Interessanterweise ist dieses Verhältnis für die Zyklisierung cis,trans-isomerer Hexatriene 3 (X=C-R) zu den Cyclohexadienen 4 (X=C-R) viel grösser und liegt zwischen 100 und 1000 [2b, 25].

3 4

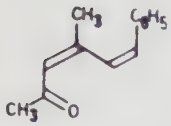
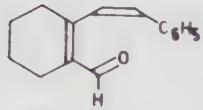
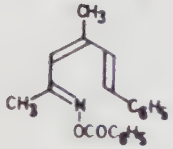
2. Die Benzoate reagieren deutlich rascher als die entsprechenden Oxime.

   Durch die Benzoylgruppe werden die freien Elektronenpaare am Oximsauerstoffatom stärker beansprucht als im Oxim. Wie in Kap. 2.4. diskutiert worden ist, ergibt sich dadurch eine Stabilisierung des zyklischen Valenzisomeren. Diese Stabilisierung mag sich bereits im Uebergangszustand der Zyklisierung auswirken und so die beschleunigte Reaktion der Benzoate erklären.

3. Das Oxim 33 ist bemerkenswert stabil und zeigt eine Reaktion erst oberhalb 160°C.

   Für dieses Oxim und vermutlich auch für das entsprechende Benzoat 34 erfolgt die UV-spektroskopisch verfolgte Reaktion aus einem reversibel gebildeten Zwischenprodukt. Die aufgeführten Geschwindigkeitskonstanten entsprechen daher dem Produkt aus der Gleichgewichtskonstanten mal der Geschwindigkeitskonstanten der irreversiblen Folgereaktion. Begreiflicherweise ist dieser zweite Faktor für das Benzoat viel grösser als für d Oxim. Daraus erklärt sich auch der grosse Unterschied in der Reaktivität dieser beiden Verbindungen.

Tabelle II: Aktivierungsparameter einiger Ringschlussreaktionen

| | ΔH (Kcal/Mol) | ΔS (e.u.) | Lit. |
|---|---|---|---|
|  | [illegible] | -12,5 | [18] |
|  | [illegible] | -11,5 | [illegible] |
|  48b | 9,9 ± 0,16 | -8,1 | |

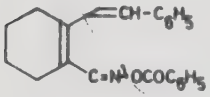
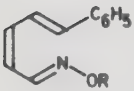
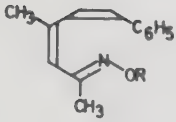
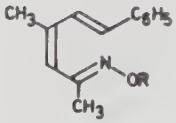
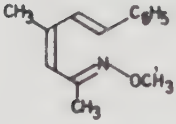
Tab. III: Lösungsmittelabhängigkeit der RG-Konstanten für das Benzoat 48b.

| Lösungsmittel | $E_t$ [1] | $k \cdot 10^4$ sec$^{-1}$ (51,0°C [2]) |
|---|---|---|
| iso-Octan | 30,9 | 11,9 |
| Di-Butyläther | 33,4 | 8,12 |
| Dioxan | 36,0 | 6,56 |
| Cyclohexanon | 40,8 | 3,67 |
| HMPT | 40,9 | 2,00 |
| DMF | 43,8 | 2,50 |
| t-Butanol | 43,9 | 10,2 |
| iso-Butanol | ~50,2 | 8,85 |
| Essigsäure | 51,2 | [illegible] |
| Aethanol | 51,9 | 7,27 |

1) $E_t$-Werte nach Lit. [22]

2) Gemessen zwischen 50° und 52°C und mittels dem für t-Butanol bestimmten $E_a$ auf 51,0°C korrigiert.

Tabelle IV: Geschwindigkeitskonstanten für die Valenzisomerisierung der Dienonoxime und deren Derivate.

| | | | Lösungsmittel | t°C | $k \cdot 10^5 sec^{-1}$ 1) |
|---|---|---|---|---|---|
|  | | a) cis | iso-Octan | 73,3° | 9,1 |
| | | b) trans | | 72.9° | 43,8 |
|  | 33 | R = H | $C_6H_{11}OH$ | 160° | 1,7 2) |
| | 34 | R = ØCO | iso-Butanol | 51,5° | 3,8 4) |
|  | 54 | a) R = H | iso-Butanol | 51,5° | 4,2 3)4) |
| | | b) R = ØCO | | | 30,8 4) |
|  | 48 | a) R = H | iso-Butanol | 51,5° | 10,3 4) |
| | | b) R = ØCO | | | 94,3 4) |
|  | 63 | | iso-Butanol | 51,5° | 1,9 4) |

1) Fehler ± 1%

2) Fehler ± 5%

3) Die Extinktion von 54a ist im langwelligen Bereich zwar grösser als die des Primärproduktes 55, aber vergleichbar mit der der Nitrons 56. Bei der verwendeten Konzentration bildet sich dieses bereits im Verlauf der Messung. Der k-Wert wurde daher aus der anfänglichen Extinktionsabnahme abgeschätzt.

4) Messung zwischen 50,0°C und 52,0°C. Mit dem für 48b gemessenen Wert für $E_a$ auf 51,5°C korrigiert.

## 3. EXPERIMENTELLER TEIL

### ALLGEMEINES

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze ca. ± 2°C.

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie der Universität Basel (Leitung Herr E. Thommen) ausgeführt.

Die Infrarot-Spektren wurden auf einem Beckmann IR-8, die Elektronenspektren auf einem Beckmann-Spektrophotometer Modell DB aufgenommen.

Die 60 MHz-NMR-Spektren wurden im Spektrallabor des Instituts für Organische Chemie der Universität Basel von den Herren K. Aegerter und P. Radimerski sowie Frl. W. Knöll auf einem Varian A-60 NMR-Spektrometer, die 100 MHz-NMR-Spektren am Institut für Physikalische Chemie der Universität Basel von Herrn H.P. Huber auf einem Varian HR-100 aufgenommen.
Die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgt in ppm ($\delta$) bezogen auf Tetramethylsilan (TMS) als internen Standard.
Die Aufspaltung der Signale wird mit den Buchstaben s, d, t, q, m für Singlett, Dublett, Triplett, Quartett, Multiplett angegeben. Wo nicht anders vermerkt, wird das 60 MHz-Spektrum beschrieben.

EXPERIMENTELLES

5-Phenyl-penta-2-cis,4-trans-dienaldoxim (33)

In einem 350 ml Sulfierkolben mit Rührer, Tropftrichter, Thermometer und Rückflusskühler wird unter Stickstoff eine Lösung von Phenylmagnesiumbromid, bereitet aus 4,8 g Magnesium, 31,4 g Brombenzol und 150 ml absolutem Tetrahydrofuran, vorgelegt. Unter Rühren werden 11 g Pyridin-N-oxyd so zugetropft, dass die Temperatur nicht über 40°C steigt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht stehen gelassen und anschliessend durch langsames Zutropfen von 120 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Lösung wird mit Aether extrahiert, die Aetherphase mit 10 proz. Natronlauge ausgeschüttelt und die so erhaltene alkalische Phase mit 2 N Salzsäure sauer gestellt. Nach Extraktion mit Aether werden 13 g eines dunkelbraunen semikristallinen Rohproduktes erhalten. Umkristallisation aus Benzol liefert 9,21 g Oxim 33 in Form gelblicher Nadeln vom Smp. 125°- 127°C (Ausbeute 47%).
Zur Analyse wird aus Aether-Petrolaether kristallisiert, wobei blassgelbe Nadeln vom Smp. 131,5°- 132°C anfallen [1].

IR (Nujol): 1610 $cm^{-1}$, 990 $cm^{-1}$, 950 $cm^{-1}$, 740 $cm^{-1}$, 690 $cm^{-1}$

UV (EtOH): Schulter 325 nm ($\varepsilon$ = 32800); $\lambda_{max}$ 314 nm ($\varepsilon$ = 41600); 235 nm ($\varepsilon$ = 14800)

NMR ($CCl_4$): 100 MHz — Siehe Fig. 1 auf Seite 10

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{11}H_{11}NO$ (173,14) | Ber. | C 76,27 | H 6,40 | N 8,09% |
| | Gef. | C 76,11 | H 6,52 | N 7,92% |

1) Lit. [15a]: Smp. 130°- 132°C.

Addition von Phenylmagnesiumbromid an Pyridin-N-oxyd bei -50°C

In einem 350 ml Sulfierkolben mit Rührer, Alkoholthermometer und Tropftrichter werden unter Stickstoff 100 ml einer 1,3 N Phenylmagnesiumbromidlösung in Tetrahydrofuran vorgelegt. Unter Kühlung auf -50°C wird eine Lösung von 7,6 g Pyridin-N-oxyd in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran innerhalb einer Stunde unter starkem Rühren zugetropft. Es wird eine weitere Stunde bei derselben Temperatur gerührt. Bei -50°C wird das gelbe trübe Reaktionsgemisch unter intensivem Rühren langsam mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung und mit 100 ml Aether versetzt. Anschliessend wird auf -15°C erwärmt.
Die aetherische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Es verbleiben 3,80 g eines braunen Harzes. Davon werden 608 mg an 30 g Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol-Aether (90:10) werden 96 mg braune Kristalle eluiert. Umkristallisation aus Aether-Petrolaether liefert 56 mg reines N-Hydroxy-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin (40) als farblose Plättchen vom Smp. 136°- 137°C.

IR ($CHCl_3$): 3580 $cm^{-1}$, 3000 $cm^{-1}$- 3500 $cm^{-1}$ breit, 1600 $cm^{-1}$, 1495 $cm^{-1}$, 1455 $cm^{-1}$

UV (EtOH): Multiplett mit $\lambda_{max}$ 262 nm, 256 nm ($\varepsilon$ = 580) 250 nm

NMR ($CDCl_3$): 100 MHz
2,1 - 3,0 q breit, 2 H (J = 18 Hz) (C4-H); 3,8 doppel-d, 1 H (J = 6 Hz; 8 Hz) (C2-H); 4,2 s breit, 1 H (C6-H); 5,73 d breit, 1 H (J = 11 Hz) (Vinyl-H); 6,14 d breit, 1 H (J = 11 Hz) (Vinyl-H); 6,98 s, 1 H (-OH); 7,1 - 7,4 s, 10 H (Phenyl-H)

$C_{17}H_{17}NO$ (251,33) Ber. C 81,25 H 6,82 N 5,57 %
Gef. C 81,18 H 6,81 N 5,78 %

Weiteres Eluieren mit Lösungsmitteln steigender Polarität liefert uneinheitliche Produkte.

Die wässrige Phase wird bei -10° bis -15°C zehnmal mit je 70 ml Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten Chloroform-Auszüge über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es verbleiben 10,0 g eines gelben semikristallinen Produktes. 605 mg desselben werden an 30 g Kieselgel chromatographiert. Dabei werden mit Benzol-Aether (95:5) 63 mg des 5-Phenyl-penta-2-cis,4-trans-dienaldoxims (33) gewonnen, welches nach der Umkristallisieren bei 125°- 127°C schmilzt. Mit Benzol-Aether (75:25) werden 182 mg eines farblosen Festkörpers eluiert. Umkristallisation aus Aether-Petrolaether ergibt 170 mg reines N-Hydroxy-2-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin (41) in Form farbloser Prismen vom Smp. 104°- 105°C (15% d. Th.).

IR ($CHCl_3$): 3580 $cm^{-1}$, 3100 - 3400 $cm^{-1}$ breit, 1495 $cm^{-1}$, 900 $cm^{-1}$, 860 $cm^{-1}$

UV (EtOH): Multiplett mit $\lambda_{max}$ 266 nm ($\varepsilon$ = 118), 262 nm ($\varepsilon$ = 178), 256 nm ($\varepsilon$ = 225), 250 nm ($\varepsilon$ = 198), 245 nm ($\varepsilon$ = 163), 240 nm ($\varepsilon$ = 142)

NMR ($CDCl_3$): Siehe Fig. 2 auf Seite 13

$C_{13}H_{13}NO$ (175,23) Ber. C 75,40 H 7,48 N 7,99 %
Gef. C 75,64 H 7,65 N 7,99 %

Beim Eluieren mit iso-Propanol werden 189 mg rohes 2-Phenyl-pyridin-N-oxyd (38) erhalten, welches aus Chloroform-Aether in feinen Nadeln vom Smp. 156°- 158°C kristallisiert (169 mg, 15% d. Th.) [1].

---

1) Lit. [26]: Smp. 155°- 155,5°C (aus Benzol)

IR ($CHCl_3$): 1610 $cm^{-1}$, 1480 $cm^{-1}$, 1415 $cm^{-1}$, 1110 $cm^{-1}$, 1015 $cm^{-1}$, 845 $cm^{-1}$

UV (EtOH): $\lambda_{max}$ 276 nm ($\varepsilon$ = 8850), 243 nm ($\varepsilon$ = 26500)

NMR ($CCl_4$): 7,0 - 7,7 m komplex, 6 H (meta und para Phenyl-H, C3,4,5-H); 7,7 - 8,0 m komplex, 2 H (ortho Phenyl-H); 8,3 - 8,5 m, 1 H (C6-H)

$C_{11}H_9NO$ (171,20) Ber. C 77,17 H 5,30 N 8,18 %
Gef. C 76,91 H 5,18 N 8,20 %

Bei einem Ansatz gleicher Grösse wird die nach der Hydrolyse bei -50°C und Extraktion mit Aether in der Kälte erhaltene wässrige Phase bei -10°C einmal mit 150 ml Chloroform ausgezogen. Die so erhaltene Lösung wird während 5 Minuten bei -10°C über Magnesiumsulfat getrocknet.
Ein 120 ml Aliquot dieser Lösung wird eine Woche bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Einengen werden 4,344 g eines braunen semikristallinen Rohprodukts erhalten. Chromatographie an 200 g Kieselgel liefert 1,83 g Oxim 33, 371 mg Hydroxypyridin 41 und 530 mg Phenylpyridin-N-oxyd 38.
Ein 30 ml Aliquot des Chloroformextrakts liefert nach Gefriertrocknung bei -20°C und 0,01 Torr etwa 1 g rohes 2-Phenyl-2,5-dihydropyridin-N-oxyd (45) in Form feuchter farbloser Kristalle. Zur Verdrängung des restlichen Lösungsmittels wird zweimal mit je 5 ml Tetrachlorkohlenstoff versetzt und jeweils bei -20°C und 0,01 Torr eingeengt. Der Rückstand zeigt die folgenden spektralen Eigenschaften:

UV (EtOH): $\lambda_{max}$ 310 nm ($\varepsilon$ = 400), 245 nm ($\varepsilon$ = 4000)

NMR ($CDCl_3$): 100 MHz, -30°C 3,1 - 3,3 m breit, 2H (C5-H); 5,2 - 5,4 m breit, 1H (C2-H); 5,81 t, 2H (J = 12 Hz)

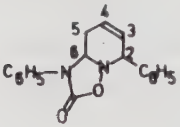
(C3- und C4-H); 7,20 t, 1H (J = 4 Hz) (C6-H); 7,38 s, 5H (Phenyl-H)

Eine Lösung von etwa 700 mg des rohen Nitrons 45 in 1 ml Chloroform wird bei -15°C mit 500 mg Phenylisocyanat versetzt und 24 Stunden bei -15°C stehen gelassen. Nach dem Einengen am Vakuum verbleibt ein harziger Rückstand, aus welchem durch zweimaliges Umkristallisieren aus Aethanol 704 mg reines Cycloaddukt 44 in Form farbloser Prismen vom Smp. 104,5- 106°C gewonnen werden.

IR (KBr-Pille): 1750 $cm^{-1}$, 1599 $cm^{-1}$, 1500 $cm^{-1}$, 1230 $cm^{-1}$, 850 $cm^{-1}$, 750 $cm^{-1}$, 690 $cm^{-1}$

UV (EtOH): $\lambda_{max}$ 227 nm (ε = 8050); Schultern bei 270 nm, 265 nm, 260 nm, 255 nm (ε = 810)

NMR ($CCl_4$): 100 MHz




2,3 - 3,0 m, 2H (C5-H); 4,66 s breit, 1H (C2-H); 5,2 q, 1H (J = 3 Hz, 5,5 Hz) (C6-H); 5,77 s breit, 2H (C3- und C4-H); 7,1 - 7,5 m komplex, 10H (Phenyl-H)

$C_{18}H_{16}N_2O_2$ (292,24) Ber. C 73,95 H 5,52 N 9,58 %
Gef. C 73,84 H 5,75 N 9,51 %

270 mg rohes Nitron 45 werden während 17 Std. auf 50°C erwärmt. Das braune ölige Produkt wird an 15 g Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol-Aether (95:5) lassen sich 68 mg Oxim 33 vom Smp. 126°- 127°C, mit Benzol-Aether (90:10) 47 mg N-Hydroxytetrahydropyridin 41 vom Smp. 103°- 104°C und mit iso-Propanol 72 mg N-Oxyd 38 vom Smp. 155°- 157°C eluieren.

Pyrolyse von 5-Phenyl-penta-2-cis,4-trans-dienaldoxim (33)

Eine Lösung von 648 mg Oxim 33 in 50 ml Cyclohexanol wird während 18 Std. zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird über eine kurze Vigreux-Kolonne bei 65°C und 11 Torr bis auf einen kleinen Rest entfernt. Destillation des Rückstandes (3,30 g) im Kugelrohr liefert neben 205 mg eines braunen harzigen Rückstandes zwei Fraktionen:

1. 60°-160°C/ 10 Torr: 2,46 g farbloses Oel, hauptsächlich Cyclohexanol. Das Oel wird in Aether gelöst und mit 2 N Salzsäure extrahiert. Aus dem Salzsäureextrakt lassen sich nach Neutralisation mit Natronlauge 150 mg eines hellbraunen Oels gewinnen. Destillation im Kugelrohr bei 80°- 120°C und 10 Torr liefert 106 mg nicht einheitliches 2-Phenylpyridin (37). Mit Pikrinsäure in Aether bilden sich 122 mg gelbes Pikrat vom Smp. 173°- 177°C [1].

2. 70°-220°C/ 0,02 Torr: 424 mg gelbes semikristallines Produkt, welches an 20 g Kieselgel chromatographiert wird. Elution mit 100 ml Benzol-Aether (95:5) liefert 76 mg 2-Phenyl-pyridin (37), identifiziert nach Destillation im Kugelrohr durch sein Pikrat vom Smp. 173°- 177°C [1]. Weitere Elution mit Benzol-Aether (95:5) liefert 68 mg eines Gemisches aus 2-Phenylpyridin (37) und Edukt. Mit iso-Propanol werden 161 mg feuchte Kristalle eluiert. Sublimation bei 160°C und 0,01 Torr liefert 150 mg 2-Phenylpyridin-N-oxyd (38) vom Smp. 156°- 158°C.

---

1) Lit. [15b]: Smp. 175°C.

Pyrolyse von N-Hydroxy-2-Phenyl-1,2,5,6-Tetrahydropyridin (41)

In 6 ml Cyclohexanol werden 70 mg des Hydroxypyridins 41 während 18 Std. zum Rückfluss erhitzt. Destillation des Reaktionsgemisches im Kugelrohr liefert neben 30 mg harzigem braunen Rückstand zwei Fraktionen:
1. 60°- 160°C/11 Torr: farblose Flüssigkeit, hauptsächlich Cyclohexanol. Diese wird in Aether aufgenommen und mit 2 N Salzsäure extrahiert. Nach der Neutralisation mit Natronlauge lassen sich 278 mg Gemisch aus Cyclohexanol und 2-Phenylpyridin (37) erhalten. Versetzen mit Pikrinsäure in Aether liefert 40 mg Pikrat vom Smp. 174°- 177°C.
2. 60°- 170°C/ 0,01 Torr: 28 mg gelbe, feuchte Kristalle. Umkristallisation aus Chloroform-Aether ergibt 10 mg 2-Phenylpyridin-N-oxyd (38) vom Smp. 154°- 156°C.

4-Aethoxy-pent-3-en-2-on (49)

In einem 500 ml Kolben mit Rückflusskühler werden 50 g Acetylaceton, 77 g Orthoameisensäureäthylester, 75 g absolutes Aethanol und 1 g p-Toluolsulfonsäure erhitzt. Die Lösung färbt sich nach 2 - 3 Minuten rot und das Gemisch beginnt zu kochen. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion wird noch weitere 10 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Der überschüssige Alkohol wird über eine 15 cm Raschigringkolonne abdestilliert. Der Rückstand wird in 100 ml Aether aufgenommen und dreimal mit je 50 ml eisgekühlter 2 N Natronlauge extrahiert, mit Wasser neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.
Das resultierende braune Oel wird bei 12 Torr destilliert. Zwischen 75° und 82°C gehen 17,5 g einer farblosen Flüssigkeit über, welche bei 0°C erstarrt. Durch Kristallisation aus Petroläther bei -70°C lassen sich daraus 11,4 g Enoläther 49 als farblose Würfel vom Smp. 15°- 17°C erhalten (Ausbeute 18%).

IR (Film): 1680 $cm^{-1}$, 1585 $cm^{-1}$, 1275 $cm^{-1}$, 1170 $cm^{-1}$, 1060 $cm^{-1}$, 955 $cm^{-1}$

UV (EtOH): $\lambda_{max}$ 255 nm (ε = 15000)

NMR ($CCl_4$): [illegible] (CH-CH=C); 2,05 s, 3H (CH-H); 2,20 s, 3H (C=C-H); 5,56 s, 1H (C=C-H)

$C_7H_{12}O$ (128,17) Ber. C 65,5
Gef. C 65,70 [illegible]

4-Methyl-6-phenyl-hexa-3-cis-en-5-in-2-ol (50)

In einem 500 ml [illegible]kolben mit Magnetrührer, Tropftrichter und Rückflusskühler werden unter Stickstoff 119 ml 0,8 N ätherische Methyllithiumlösung vorgelegt und bei 0°C 10,7 g Phenylacetylen in 25 ml absolutem Aether innerhalb von 15 Minuten zugetropft. Danach wird das Gemisch 5 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Zu der wieder auf 0°C abgekühlten Lösung werden 12,8 g Ketoenoläther 49 in 25 ml absolutem Aether innerhalb von 15 Minuten zugetropft. Die Lösung wird weitere 20 Minuten auf 0°C gehalten und danach 5 Minuten zum Rückfluss erhitzt.
Das so erhaltene gelbliche, trübe Reaktionsgemisch wird mit viel Eis zersetzt, die anfallende wässrige Phase mit Aether extrahiert, die vereinigten aetherischen Lösungen über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand, 20,6 g eines gelben Oels, wird in 115 ml Iso-Propanol gelöst und mit 100 ml 1 N Schwefelsäure versetzt. Nach zweistündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird das Hydrolysegemisch mit 150 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 100 ml Aether extrahiert. Die vereinigten Aetherphasen werden mit 2 N Natronlauge extrahiert, mit gesättigter Kochsalzlösung neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Es verbleiben 10,4 g eines gelben Oels, welches nach Destillation im Kugelrohr bei 75°- 105°C und 0,01 Torr 7,8 g eines roten Oels liefert.
Davon werden 3,60 g an 150 g Kieselgel chromatographiert. Mit 600 ml Benzol werden 130 mg 4-Methyl-6-phenyl-hexa-3-trans-en-5-in-2-on als rötliches, dünnschichtchromatographisch einheitliches Oel eluiert (1,5% d. Th.). Durch weiteres Eluieren mit Benzol werden 3,41 g gelbes Oel erhalten. Destillation desselben im Kugelrohr bei 100°C und 0,01 Torr liefert 2,86 g cis-Keton 50 als rotes Oel vom Smp. 6°- 8°C (Ausbeute 33,7% d. Th.).

4-Methyl-6-phenyl-hexa-3-cis,5-trans-dien-2-on (51)

In 16 ml Aethanol werden 995 mg Acetylenketon 50 über 1,1 g Lindlar-Katalysator-5% bei Normaldruck hydriert. Nach der Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff (30 Minuten) wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat bei 60°C am Vakuum eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (1,01 g) wird an 60 g Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol werden 652 mg Keton 51 als rötliches Oel eluiert (Ausbeute 65%).

syn- und anti-4-Methyl-6-phenyl-hex-3-cis-en-5-in-2-onoxim (52)(53)

In 10 ml Aethanol werden 5,35g Acetylenketon 50 mit einer filtrierten Lösung aus 8,2 g Natriumacetat und 4,6 g Hydroxylaminhydrochlorid in 10 ml Aethanol versetzt, 5 Minuten auf 60°C erwärmt und über Nacht auf 0°C gehalten. Die sich bildenden Nadeln werden abgenutscht. Aus der Mutterlauge werden durch Einengen, Kristallisieren und Filtrieren weitere Nadeln erhalten. So werden total 5,85 g rohes Gemisch aus syn- und anti-Oxim 52, 53 vom Smp. 68°- 72°C isoliert.

Wird ein Teil dieses Gemisches an Kieselgel chromatographiert, so enthalten die ersten mit Benzol-Aether (98:2) eluierten Fraktionen praktisch reines anti-Oxim 52 vom Smp. 86°- 88°C, die letzten praktisch reines syn-Oxim 53 vom Smp. 71°- 74°C. Durch kristallisieren aus Aether-Petroläther und Animpfen mit den entsprechenden reinen Isomeren lassen sich einheitliche Kristallisate erhalten. Die Mutterlaugen und die nicht in einheitlicher Form kristallisierbaren mittleren Fraktionen werden zusammen mit neuer Substanz wieder an Kieselgel chromatographiert. Durch mehrmaliges Wiederholen dieser Prozedur lassen sich aus 5,85 g Rohgemisch 3,1 g reines anti-Oxim 52 vom 86,5°- 88°C (54% d. Th.) und 1,15 g reines syn-Oxim 53 vom Smp. 73,5°- 75°C (20% d. Th.) isolieren.

4-Methyl-6-phenyl-hexa-3-cis,5-cis-dien-2-on-oxim (anti) (54)

In 4 ml Essigester werden 425 mg des Acetylenoxims 52 über 850 mg Lindlar-Katalysator-5% bei Normaldruck hydriert. Nach der Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff (30 Minuten) wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Es verbleiben 458 mg eines Oels, welches aus Aether-Pentan 210 mg cis,cis-Oxim 54 in Form farbloser Nadeln vom Smp. 73°- 75°C liefert (Ausbeute 49%).

2,4-Lutidin-N-oxyd (47) [1]

In einem 750 ml Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer und Kühler werden 42,7 g 2,4-Lutidin, 240 ml Eisessig und 70 ml

1) Nach der Vorschrift in Lit. [27].

30 proz. Wasserstoffperoxyd unter Rühren auf 75°C erwärmt. Nach 3 Std. werden weitere 25 ml 30 proz. Wasserstoffperoxyd zugegeben. Nach 10-stündigem Erwärmen auf 75°C wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer auf 100 ml eingeengt, mit 100 ml Wasser versetzt und zur Trockene eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit wasserfreier Soda alkalisch gestellt, mit 250 ml Chloroform versetzt und filtriert. Das beim Einengen des Filtrates resultierende gelbe Oel wird bei 144°- 146°C [1] und 11 Torr destilliert, wobei 35,6 g 2,4-Lutidin-N-oxyd (47) als farbloses viskoses Oel anfallen (Ausbeute 76%). Nach längerem Stehen bei 0°C kristallisiert dieses in zerfliesslichen Nadeln vom Smp. 17°- 19°C.

IR (Film): 1480 $cm^{-1}$, 1245 $cm^{-1}$, 800 $cm^{-1}$, 740 $cm^{-1}$

UV (EtOH): $\lambda_{max}$ 260 nm ($\varepsilon$ = 13500); 211 nm ($\varepsilon$ = 22000)

NMR ($CDCl_3$): 2,23 s, 3H und 2,32 s, 3H ($CH_3$- an C2 und C4); 6,75 - 7,15 m, 2H (C3-H und C5-H); 7,93 d, 1H (J = 6,5 Hz) (C6-H)

$C_7H_9NO$ (123,16) Ber. C 68,27 H 7,37 N 11,37 %
Gef. C 68,26 H 7,53 N 11,40 %

4-Methyl-6-phenyl-hexa-3-cis,5-trans-dien-2-on-anti-oxim (48)

A. aus 2,4-Lutidin-N-oxyd (47)

In einem 350 ml Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer und Tropftrichter werden unter Stickstoff 100 ml einer 1 N Lösung von Phenylmagnesiumbromid in absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt. Bei -10°C wird innerhalb von 2 Std. eine Lösung von 10 g

1) Lit. [28]: Sdp. 148°C/13 Torr

2,4-Lutidin-N-oxyd (47) in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft und während 3 Std. bei -10°C gerührt. Die Reaktionslösung wird bei -10°C mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung und 100 ml Aether versetzt. Die organische Phase wird nacheinander mit 2 N Natronlauge, 2 N Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen werden 8,3 g eines braunen Oels erhalten, welches beim Stehen in der Kälte teilweise kristallisiert. Umkristallisation aus Aether-Petroläther liefert 6,6 g Dienonoxim 48 in Form farbloser Nadeln vom Smp. 80,5°- 81,5°C (Ausbeute 40%). Kristallisation aus Methanol-Wasser liefert farblose, längliche Prismen vom Smp. 92°- 94°C.

IR ($CHCl_3$): 3580 $cm^{-1}$, 3100 - 3500 $cm^{-1}$ breit, 965 $cm^{-1}$, 930 $cm^{-1}$

UV (EtOH): $\lambda_{max}$ 310 nm ($\varepsilon$ = 24600); 235 nm ($\varepsilon$ = 17000)

NMR ($CDCl_3$): 2,00 s, 3H (C1-H); 2,08 d, 3H (J = 15 Hz) ($CH_3$ an C4); 5,8 s breit, 1H (C3-H); 6,75 d, 1H und 7,60 d, 1H (J = 16 Hz) (trans-CH=CH-); 7,1 - 7,6 m komplex, 6H (Phenyl-H, -OH)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{13}H_{15}NO$ (201,27) | Ber. | C 77,58 | H 7,51 | N 6,96 % |
| | Gef. | C 77,74 | H 7,74 | N 6,91 % |

B. Aus 4-Methyl-6-phenyl-hexa-3-cis,5-trans-dien-2-on (51)

1,151 g Keton 51 werden mit einer filtrierten Lösung von 4,1 g Natriumacetat und 2,1 g Hydroxylaminhydrochlorid in Alkohol versetzt und 3 Tage bei 0°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wird in Aether aufgenommen, mit gesättigter Bicarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

Es verbleiben 1,373 g eines gelben Oels, welches an 60 g Kieselgel chromatographiert wird. Mit Benzol-Aether (98:2) werden 818mg eines gelben Oels eluiert, welches beim Stehen in der Kälte teilweise kristallisiert. Umkristallisation aus Aether-Petrolaether liefert 751 mg Dienonoxim 48 in Form farbloser Prismen vom Smp. 78,5°- 81°C (Ausbeute 62%). Mischschmelzpunkt mit dem nach A aus Lutidin-N-oxyd erhaltenen Oxim: 78°- 81°C.

2,4-Dimethyl-6-phenyl-5,6-dihydropyridin-N-oxyd (56)

A. Aus 4-Methyl-6-phenyl-hexa-3-cis,5-trans-dien-2-on-anti-oxim (48)

Eine Lösung von 888 mg Oxim 48 in 50 ml Aethanol wird während 9 Std. auf 60°C erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels verbleiben 926 mg eines rötlichen Oels. Chromatographie an 45 g Kieselgel liefert beim Eluieren mit iso-Propanol 725 mg 2,4-Dimethyl-6-phenyl-5,6-dihydropyridin-N-oxyd (56) als dünnschichtchromatographisch einheitliches, farbloses Oel (Ausbeute 82%).

IR (Film): 1650 $cm^{-1}$, 1235 $cm^{-1}$, 720 $cm^{-1}$, 700 $cm^{-1}$

UV (EtOH): $\lambda_{max}$ 309 nm ($\varepsilon$ = 8140)

NMR ($CCl_4$): 100 MHz siehe Fig. 4 auf Seite 23

Das in Aether hergestellte Pikrat kristallisiert aus Methanol in länglichen gelben Prismen vom Smp. 115,5°- 117,5°C (Zers.).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{19}H_{18}N_4O_8$ (430,38) | Ber. | C 53,02 | H 4,22 | N 13,02 % |
| | Gef. | C 53,18 | H 3,95 | N 13,15 % |

B. Aus 4-Methyl-6-phenyl-hexa-3-cis,5-cis-dien-2-on-anti-oxim (54)

In gleicher Weise wie unter A werden aus 201 mg cis,cis-Oxim (54) nach 9-stündigem Erhitzen auf 60°C in Aethanol und Chromatographie des Rohproduktes an 10 g Kieselgel 179 mg dünnschichtchromatographisch einheitliches Nitron 56 erhalten (Ausbeute 89%).

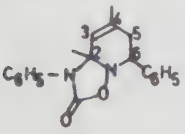
Cycloaddukt aus 2,4-Dimethyl-6-phenyl-5,6-dihydropyridin-N-oxyd (56) und Phenylisocyanat.

Eine Lösung von 220 mg des Nitrons 56 in 4 ml Benzol wird mit 145 mg Phenylisocyanat versetzt und 24 Std. bei 0°C gehalten. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum verbleibt ein brauner harziger Rückstand, welcher beim Anreiben mit Aethanol 184 mg farblose Prismen vom Smp. 124°- 127°C liefert (51%). Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Aethanol wird analysenreines Cycloaddukt 57 vom Smp. 125°- 127°C gewonnen.

IR (KBr-Pille): 1750 $cm^{-1}$

UV (EtOH): $\lambda_{max}$ 310 nm ($\varepsilon$ = 480); 228 nm ($\varepsilon$ = 7900)

NMR ($CDCl_3$: 100 MHz



1,61 s, 3H und 1,76 s, 3H ($CH_3$- an C2 und C4); 2,23 q, 1H (J = 5 Hz, 18 Hz) und 2,60 q, 1H (J = 11 Hz, 18 Hz) (C5-H); 4,33 q, 1H (J = 5 Hz, 11 Hz) (C6-H); 5,21 s breit, 1H (C3-H); 7,2 - 7,6 m, komplex 10H (Phenyl-H)

$C_{20}H_{20}N_2O_2$ (320,39) Ber. C 74,97 H 6,29 N 8,74 %
Gef. C 75,00 H 6,37 N 8,66 %

Pyrolyse des Nitrons 56

Im Kugelrohr werden 767 mg des Nitrons 56 bei 160°- 210°C und 11 Torr destilliert. Es werden 657 mg eines hellbraunen viskosen Oels erhalten. Dieses wird an 35 g Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol-Aether (98:2) werden 170 mg eines semikristallinen Oels eluiert, von welchem durch Anreiben mit Pentan 15 mg hexagonale Plättchen vom Smp. 94°- 96°C abgetrennt werden können. Die Mutterlauge besteht hauptsächlich aus 2,4-Dimethyl-6-phenylpyridin (60) und liefert in Aether 255 mg gelbes Pikrat vom Smp. 186°- 188°C. Mischschmelzpunkt mit authentischem Material: 186°- 188°C. Mit Benzol-Aether (96:4) werden 111 mg feuchte Kristalle eluiert, welche zusammen mit den oben erhaltenen Plättchen aus Pentan umkristallisiert werden und 80 mg N-Hydroxy-2,4-dimethyl-6-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin (58) als hexagonale Plättchen vom Smp. 94,5°- 96,5°C liefern.

IR ($CCl_4$): 3590 $cm^{-1}$, 3540 $cm^{-1}$, 3200 - 3500 $cm^{-1}$ breit, 1495 $cm^{-1}$, 1455 $cm^{-1}$, 1295 $cm^{-1}$, 700 $cm^{-1}$, 670 $cm^{-1}$

UV (EtOH): $\lambda_{max}$ 238 nm ($\varepsilon$ = 140), 244 nm ($\varepsilon$ = 170), 249 nm ($\varepsilon$ = 200), 255 nm ($\varepsilon$ = 230), 261 nm ($\varepsilon$ = 175), 265 nm ($\varepsilon$ = 110); Endabsorption ($\varepsilon_{220}$= 620, $\varepsilon_{210}$= 8600)

NMR ($CCl_4$): 1,22 d, 3H (J = 7 Hz) ($CH_3$- an C2); 1,68 s, 3H ($CH_3$- an C4); 2,03 q, 1H (J = 6 Hz, 17 Hz) und 2,40 q, 1H (J = 10 Hz, 17 Hz) (C5-H); 3,70 q, 1H (J = 6 Hz, 10 Hz) (C6-H); 3,3 s breit, 1H (C2-H); 4,0 - 4,5 breit, 1H (-OH); 5,12 s breit, 1H (C3-H); 7,1 - 7,5 m, 5H (Phenyl-H)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{13}H_{17}NO$ (203,28) | Ber. | C 76,81 | H 8,43 | N 6,89 % |
| | Gef. | C 77,09 | H 8,50 | N 6,82 % |

Mit Aether-iso-Propanol (75:25) werden 155 mg eines dünnschichtchromatographisch einheitlichen Oels eluiert, welches nach der Destillation im Kugelrohr bei 110°C und 0,02 Torr 150 mg 2,4-Dimethyl-6-phenylpyridin-N-oxyd (59) als farbloses viskoses Oel liefert.

IR (Film): 1472 $cm^{-1}$, 1260 $cm^{-1}$, 1240 $cm^{-1}$

UV (EtOH): $\lambda_{max}$ 266 nm ($\varepsilon$ = 9100); 242 nm ($\varepsilon$ = 23400)

NMR ($CCl_4$): 2,25 s, 3H und 2,40 s, 3H ($CH_3$- an C2 und C4); 6,9 - 7,2 m komplex, 2H (C3-H und C5-H); 7,3 - 7,5 m, 3H (meta und para Phenyl-H); 7,6 - 8,0 m, 2H (ortho Phenyl-H)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{13}H_{13}NO$ (199,25) | Ber. | C 78,36 | H 6,58 | N 7,03 % |
| | Gef. | C 77,94 | H 6,75 | N 6,97 % |

Das in Aether hergestellte Pikrat kristallisiert aus Methanol-Aether in verfilzten Nadeln vom Smp. 144,5°- 146,5°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{19}H_{16}N_4O_8$ (428,36) | Ber. | C 53,27 | H 3,77 | N 13,08 % |
| | Gef. | C 53,10 | H 3,74 | N 12,85 % |

Mit Aether-iso-Propanol (50:50) werden 117 mg Edukt eluiert.

Methylierung von 4-Methyl-6-phenyl-penta-3-cis,5-trans-dien-2-on-antioxim (48)

In einem 300 ml Rundkolben mit Magnetrührer werden 5 g Natriummethylat in 150 ml absolutem Methanol vorgelegt und mit 4,010 g Oxim 48 versetzt. Nach Zugabe von 3,00 g Dimethylsulfat bei 0°C wird während 4 Std. bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser aufgenommen und dreimal mit Aether extrahiert. Die vereinigten Aetherlösungen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und bei 0°C am Vakuum eingeengt. Es fallen 5,10 g eines gelben Oels an. Dieses wird an 100 g Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol werden 640 mg N-Methoxy-4-methyl-6-phenyl-hexa-3-cis,5-trans-dien-2-on-imin (63) als farbloses Oel eluiert (15% d. Th.), welches nach 10-stündigem Trocknen bei 0°C und 0,01 Torr analysenreines Produkt liefert.

IR (Film): 1630 $cm^{-1}$, 1055 $cm^{-1}$

UV (EtOH): $\lambda_{max}$ 315 nm ($\varepsilon$ = 22000), 239 nm ($\varepsilon$ = 16000)

NMR ($CCl_4$): 1,98 s, 3H (C1-H); 2,08 d, 3H (J = 15 Hz) ($CH_3$ an C4); 4,0 s, 3H ($CH_3$-O-); 5,75 s breit, 1H (C3-H); 6,72 d, 1H (J = 17 Hz) (C5-H); 7,2 - 7,6 m komplex, 5H (Phenyl-H); 7,85 d, 1H (J = 17 Hz)

$C_{14}H_{17}NO$ (215,30) Ber. C 78,10 H 7,96 N 6,51 %
Gef. C 77,65 H 8,18 N 6,72 %

Beim Eluieren mit Benzol-Aether (90:10) werden 500 mg Edukt vom Smp. 91°- 93°C zurückgewonnen (12%). Mit Aether-iso-Propanol (50:50) werden 2,09 g gelbe Kristalle vom Smp. 90°- 96°C eluiert. Umkristallisation aus Aether liefert 2,00 g N,4-Dimethyl-6-phenyl-hexa-3-cis,5-trans-dien-2-oniminoxyd (64) in Form gelber derber Nadeln vom Smp. 95°- 97°C (47).

IR (KBr-Pille): 1230 $cm^{-1}$

UV (EtOH): $\lambda_{max}$ 312 nm ($\varepsilon$ = 18000), 260 nm ($\varepsilon$ = 14500), 225 nm ($\varepsilon$ = 8850), Schultern bei 232 nm und 228 nm.

NMR ($CDCl_3$): 2,08 d, 3H (J = 15 Hz) ($CH_3$- an C4); 2,3 m, 3H (C1-H); 3,72 m, 3H ($CH_3N$=); 6,0 s breit, 1H (C3-H); 6,72 d, 1H und 6,90 d, 1H (J = 17Hz) (C5- und C6-H); 7,2 - 7,5 m komplex, (Phenyl-H)

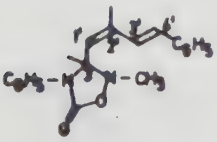
$C_{14}H_{17}NO$ (215,30) Ber. C 78,10 H 7,96 N 6,51 %
Gef. C 78,09 H 8,14 N 6,70 %

Eine Lösung von 85 mg des Nitrons 64 in 2 ml Benzol wird mit 55 mg Phenylisocyanat versetzt. Nach 14 stündigem Stehen bei 0°C wird eingeengt und das erhaltene Rohprodukt aus Aethanol kristallisiert. Dabei fallen 35 mg Cycloaddukt 66 als farblose Prismen vom Smp. 120°- 127°C (Zers.) an.

IR (KBr-Pille): 1750 $cm^{-1}$

UV (EtOH): Schulter bei 338 nm ($\varepsilon$ = 1920); $\lambda_{max}$ 292 nm ($\varepsilon$ = 27800), 233 nm ($\varepsilon$ = 15500), 226 nm ($\varepsilon$ = 19000), 221 nm ($\varepsilon$ = 17300)

NMR ($CDCl_3$): 1,80 s, 3H ($CH_3$- an C3); 1,98 d, 3H (J = 15 Hz) ($CH_3$- an C2'); 2,88 s, 3H ($CH_3$-N); 5,45 s breit, 1H (C1'-H); 6,65 d, 2H (J = 16 Hz) (C4'-H); 7,05 - 7,65 komplex, 11H (C3'-H, Phenyl-H)



$C_{21}H_{22}N_2O_2$ (334,42) Ber. C 75,42 H 6,63 N 8,38 %
Gef. C 75,18 H 6,88 N 8,27 %

Mit 500 ml iso-Propanol werden 1,03 g eines Gemisches der isomeren Nitrone 64 und 65 als gelbes Oel eluiert. Mit weiterem iso-Propanol werden 380 mg gelbe Kristalle vom Smp. 100°-107°C erhalten. Umkristallisation aus Chloroform-Aether liefert 280 mg Nitron 65 als gelbe Nadeln vom Smp. 111°- 113°C (6,6%).

IR (KBr-Pille): 1242 $cm^{-1}$, 1210 $cm^{-1}$,

UV (EtOH): $\lambda_{max}$ 334 nm ($\varepsilon$ = 20700), 257 nm ($\varepsilon$ = 7300), 218 nm ($\varepsilon$ = 7300)

NMR ($CDCl_3$): 2,12 d, 3H (J = 15 Hz) ($CH_3$ an C4); 2,32 s, breit, 3H (C1-H); 3,87 s breit, 3H ($CH_3$-N=); 6,63 s breit, 1H (C3-H); 6,75 d, 1H und 7,07 d, 1H (J = 16,5 Hz) (C5- und C6-H); 7,2 - 7,6 m, 5H (Phenyl-H)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{14}H_{17}NO$ (215,30) | Ber. | C 78,10 | H 7,96 | N 6,51 % |
| | Gef. | C 77,84 | H 8,08 | N 6,75 % |

50 mg des Nitrons 65 mit 70 mg Phenylisocyanat in 2 ml Benzol liefern nach der Umkristallisation aus Aethanol 49 mg Cycloaddukt vom Smp. 120°- 127°C (Zers.). Mischschmelzpunkt mit dem Cycloaddukt 66: 120°- 127°C (Zers.).

N-Methoxy-4-methyl-6-phenyl-hexa-3-cis,5-trans-dien-2-onimin (63) aus dem cis,trans-Keton 51

Eine Lösung von 520 mg des cis-trans-Ketons 51 in 2 ml Aethanol wird mit einer filtrierten Lösung von 500 mg O-Methylhydroxylaminhydrochlorid [21] und 820 mg Natriumacetat in 2 ml Aethanol versetzt und 24 Std. bei 0°C stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird in Aether aufgenommen und mit

gesättigter Bicarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Vakuum bei 0°C eingeengt. Das ölige Rohprodukt (600 mg) wird an 20 g Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol werden 330 mg dünnschichtchromatographisch einheitlicher Dienonoxim-O-Methyläther 63 eluiert (Ausbeute 57%).

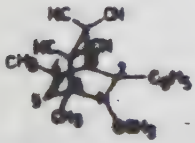
Tetracyanoäthylenaddukt von N-Methoxy-4-methyl-6-phenyl-hexa-3-cis,5-trans-dien-2-onimin (63)

In einem Rundkolben mit Rückflusskühler und Magnetrührer werden während 20 Minuten 238 mg des Methyläthers 63 und 170 mg Tetracyanoäthylen in 2 ml Acetonitril zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels vebleiben 391 mg eines dunkelbraunen Harzes, welches an 10 g Kieselgel chromatographiert wird. Mit Benzol-Aether (95:5) werden 121 mg eines rötlichen Oels eluiert, welches aus Benzol-Petrolaether 65 mg des 1:1 Adduktes 68 als farblose Drusen vom Smp. 154°- 159°C liefert (17% d. Th.). Zur Analyse wird nochmals aus Aether-Petroläther kristallisiert, wobei der Smp. auf 158°- 160°C ansteigt.

IR ($CHCl_3$): 2260 $cm^{-1}$, 1050 $cm^{-1}$

UV (EtOH): Multiplett mit $\lambda_{max}$ bei 265 nm, 261 nm, 255 nm ($\varepsilon$ = 330); Endabsorption $\varepsilon_{200}$= 23000

NMR ($C_6D_6$): 100 MHz



1,2 quintett, 3H (J = 2,5 Hz, 1,2 Hz, 1,2 Hz) ($CH_3$- an C4); 1,73 s, 3H ($CH_3$- an C6); 3,73 s, 3H ($CH_3$-O-); 3,9 - 4,0 m, 1H (C3-H); 4,0 - 4,2 m, 1H (C2-H); 4,95 - 5,05 m, 1H (C5-H); 7,45 s, 5H (Phenyl-H)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{20}H_{17}N_5O$ (343,39) | Ber. | C 69,95 | H 4,99 | N 20,40 % |
| | Gef. | C 69,94 | H 5,10 | N 20,65 % |

Darstellung der Oximbenzoate 34, 48b, 54b

Allgemeine Vorschrift:

Das Oxim wird in Pyridin gelöst (1 ml pro 100 mg Oxim) und bei 0°C langsam unter Rühren mit 1,2 Aequivalenten Benzoylchlorid versetzt. Nach 2 Stunden bei 0°C wird das Reaktionsgemisch in Aether aufgenommen, mit 2 N Salzsäure, gesättigter Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Eineingen bei 0°C am Vakuum werden farblose oder gelbe Kristallisate erhalten, welche durch Umkristallisation aus Aether bei -70°C die reinen Benzoate liefern.

A. 4-Methyl-6-phenyl-hexa-3-cis,5-trans-dien-2-on-antioxim-benzoat (48b). Aus 603 mg Oxim 48 werden 892 mg eines gelben Kristallbreis erhalten, welcher nach Umkristallisation aus Aether bei -70°C 605 mg reines Benzoat 48b in Form farbloser Nadeln vom Smp. 85°- 87°C liefert (66% d. Th.).

IR (KBr-Pille): 1730 $cm^{-1}$, 1250 $cm^{-1}$

UV (EtOH): $\lambda_{max}$ 319 nm ($\varepsilon$ = 18000), 235 nm ($\varepsilon$ = 22200)

NMR ($CDCl_3$): 2,19 d, 3H (J = 2 Hz) ($CH_3$- an C4); 2,34 s, 3H (C1-H); 5,98 s breit, 1H (C3-H); 6,98 d, 1H (J = 17 Hz) (C6-H); 7,3 - 8,0 m komplex, 9H (C5-H, C6-Phenyl-H, meta und para H am Benzoat); 8,1 - 8,5 m komplex, 2H (ortho H am Benzoat)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{20}H_{19}NO_2$ (305,38) | Ber. | C 78,66 | H 6,27 | N 4,59 % |
| | Gef. | C 78,64 | H 6,50 | N 4,53 % |

B. 4-Methyl-6-phenyl-3-cis,5-cis-dien-2-on-anti-oximbenzoat (54b)

Aus 433mg cis,cis-Oxim 54 werden 350 mg Benzoat 54b, farblose Plättchen vom Smp. 74°- 76°C erhalten(Ausbeute 49%).

IR (KBr-Pille): 1730 $cm^{-1}$, 1240 $cm^{-1}$

UV (Cyclohexan): Schultern bei 279 nm (ε = 13400), 271 nm (ε = 13800), 263 nm (ε = 13900), $\lambda_{max}$ 229 nm (ε = 20000)

NMR ($CDCl_3$): 1,97 s breit, 3H (C1-H); 2,30 s, 3H ($CH_3$- an C4); 6,38 s breit, 1H (C3-H); 6,52 s breit, 2H (C5-H und C6-H); 7,2 - 7,9 m komplex, 8H (C6-Phenyl-H, meta und para H am Benzoat); 8,0 - 8,5 m, 2H (ortho H am Benzoat)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{20}H_{19}NO_2$ (305,38) | Ber. | C 78,66 | H 6,27 | N 4,59 % |
| | Gef. | C 78,42 | H 6,39 | N 4,76 % |

C. 5-Phenyl-penta-2-cis,4-trans-dienaldoximbenzoat (34)

Aus 3,46 g Oxim 33 wird 3,60 g rohes Benzoat 34 vom Smp. 73°- 77°C erhalten (65% d. Th.). Zweimaliges Umkristallisieren aus Aether bei -70°C liefert analysenreines Benzoat 34 als blassgelbe Rhomben vom Smp. 85°- 87°C [1].

IR (KBr-Pille): 1730 $cm^{-1}$, 1598 $cm^{-1}$, 1235 $cm^{-1}$

UV (EtOH): $\lambda_{max}$ 324 nm (ε = 41600), 238 nm (ε = 20000)

---

1) Lit. [15b]: Smp. 78,5°- 79,5°C; UV (EtOH) $\lambda_{max}$ 325 nm (ε=47900), 236,5 nm (ε=32400)

NMR ($CDCl_3$): 6,35 t, 1H (J = 10 Hz) (C2-H); 6,77 t, 1H (J = 10 Hz) (C3-H); 6,80 d, 1H (J = 17 Hz) (C5-H); 7,1 - 7,8 m komplex, 9H (C6-Phenyl-H, meta und para H am Benzoat, C4-H); 8,0 - 8,3 m, 2H (ortho H am Benzoat); 8,76 d, 1H (J = 10 Hz) (C1-H)

$C_{18}H_{15}NO_2$ (277,33) Ber. C 77,96 H 5,45 N 5,05 %
Gef. C 77,95 H 5,45 N 4,94 %

5-Phenyl-penta-2-trans,4-trans-dienaldoximbenzoat (36)

In einem verschlossenen Pyrex-Kochglas werden 500 mg cis,trans-Oximbenzoat 34 in 5 ml Aether am Tageslicht stehen gelassen. Nach 4 Tagen beginnen silbrigglänzende Plättchen auszufallen. Nach 18 Tagen wird die Lösung eingeengt und der erhaltene Kristallbrei aus Aceton umkristallisiert. Es werden 341 mg trans,trans-Oximbenzoat 36 vom Smp. 156°- 159°C erhalten (68% d. Th.). Zur Analyse wird nochmals aus Aceton umkristallisiert, wobei farblose, silbrigglänzende Schuppen vom Smp. 157°- 159°C anfallen [1].

IR (KBr-Pille): 1720 $cm^{-1}$, 1610 $cm^{-1}$, 1250 $cm^{-1}$

UV (EtOH): $\lambda_{max}$ 325 ($\varepsilon$ = 56500), 235 nm ($\varepsilon$ = 16600)

NMR ($CDCl_3$): 100 MHz 6,5-7,1 m komplex, 4H (C2-, C3-, C4- und C5-H); 7,2 - 7,8 m komplex, 8H (C5-Phenyl-H, meta und para H am Benzoat); 8,0 - 8,2 m, 2H (ortho H am Benzoat); 8,25 d, 1H (J = 9,5 Hz) (C1-H)

1) Lit. [15b]: Smp. 157°- 158°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{18}H_{15}NO_2$ (277,33) | Ber. | C 77,96 | H 5,45 | N 5,05 % |
| | Gef. | C 77,72 | H 5,57 | N 5,08 % |

Pyrolyse von 4-Methyl-6-phenyl-hexa-3-cis,5-trans-dien-2-on-anti-oximbenzoat (48b) und 5-Phenyl-penta-2-cis,4-trans-dienaldoximbenzoat (34)

In 50 ml Aethanol werden 400 mg Dienonoximbenzoat 48b während 1 Std. auf 60°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand in Aether aufgenommen. Die aetherische Lösung wird mit 2 N Salzsäure und anschliessend mit gesättigter Bicarbonatlösung extrahiert.
Aus dem Bicarbonatauszug werden 174 mg Benzoesäure erhalten. Nach Umkristallisation aus Cyclohexan: farblose Nadeln vom Smp. 121°- 122°C; Mischschmelzpunkt mit authentischer Benzoesäure: 121°- 122°C.
Aus der salzsauren Lösung lassen sich nach Neutralisation mit Natronlauge und Extraktion mit Aether 280 mg blassgelbes Oel isolieren. Dieses liefert nach Destillation im Kugelrohr bei 80°C und 0,01 Torr 221 mg reines 2,4-Dimethyl-6-phenylpyridin (60) als farbloses Oel (Ausbeute 92%).

IR (Film): 1610 $cm^{-1}$, 780 $cm^{-1}$, 700 $cm^{-1}$

UV (EtOH): $\lambda_{max}$ 279 nm ($\varepsilon$ = 9900), 245 nm ($\varepsilon$ = 10800)

NMR ($CDCl_3$): 2,33 s, 3H und 2,58 s, 3H ($CH_3$- an C2 und C4); 6,90 s, 1H (C3-H); 7,2 - 7,6 m komplex, 4H (meta und para H am Phenyl, C5-H); 7,8 - 8,15 m, 2H (ortho H am Phenyl)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{13}H_{13}N$ (183,26) | Ber. | C 85,25 | H 7,15 | N 7,65 % |
| | Gef. | C 85,37 | H 7,41 | N 7,93 % |

Das in Aether hergestellte Pikrat kristallisiert in langen gelben Nadeln vom Smp. 188°- 190°C.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{19}H_{16}N_4O_7$ (412,36) | Ber. | C 55,34 | H 3,91 | N 13,59 % |
| | Gef. | C 55,49 | H 4,08 | N 13,65 % |

Auf dieselbe Art werden aus 400 mg Dienaldoximbenzoat 34, durch 24-stündiges Erhitzen auf 60°C in 50 ml Aethanol, 170 mg Benzoesäure und aus den salzsauren Auszug 352 mg eines gelben Oels erhalten. Destillation dieses Oels im Kugelrohr bei 140°C und 12 Torr liefert 220 mg reines 2-Phenylpyridin (37) (98% d. Th.).

UV (EtOH): $\lambda_{max}$ 276 nm ($\varepsilon$ = 8500), 244 nm ($\varepsilon$ = 10500)

NMR ($CDCl_3$): 7,1-7,6 m komplex, 4H (meta und para H am Phenyl, C3-H); 7,65 - 7,8 m, 2H (ortho H am Phenyl); 7,9 - 8,15 m, 2H (C4- und C5-H); 8,62 - 8,82 m, 1H (C6-H)

Das in Aether hergestellte Pikrat kristallisiert in gelben Nadeln vom Smp. 174°- 177°C [1].

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{17}H_{12}N_4O_7$ (384,29) | Ber. | C 53,13 | H 3,15 | N 14,58 % |
| | Gef. | C 53,11 | H 3,35 | N 14,67 % |

---

1) Lit. [15b]: Smp. 175°C.

KINETISCHE MESSUNGEN

Die Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten erfolgte durch Verfolgen der Abnahme der UV-Absorption der Edukte bei einer festen Wellenlänge oberhalb 340 nm. Die Messungen wurden in verschlossenen 1 mm Quarzküvetten durchgeführt. Die Thermostatisierung erfolgte durch den Anschluss des mittels Flüssigkeit heizbaren Küvettenraumes eines Beckmann-DB-8-Photospektrometers an einen Laborthermostaten. Die Temperatur des Thermostaten wurde mit einem geeichten Thermometer auf $\pm$ 0,02°C bestimmt. Die sich durch Leitungsverluste ergebende Temperaturdifferenz zwischen Küvetten und Thermostat wurde mittels eines Kupfer-Konstantan-Thermoelementes mit derselben Genauigkeit gemessen. Die Temperaturkonstanz über längere Messzeiten ist von den Schwankungen der Raumtemperatur abhängig, sie liegt bei $\pm$ 0,1°C. Die Konzentration der Messlösung wurde so gewählt, dass die Extinktion unterhalb 350 nm $\geq$ 1 beträgt. Nach der Temperatur-Equilibrierung wurde durch kleine Variationen der Wellenlänge ein E-Wert von 1 eingestellt. Die Abnahme der Extinktion wurde auf einem Schreiber kontinuierlich aufgezeichnet.

Die Auswertung der Messungen geschah nach der Methode von Roseveare [29], indem aus einer Messkurve 10 - 15 k-Werte nach untenstehender Gleichung berechnet wurden.

$$k = \frac{2{,}303}{\Delta t} \cdot \log \frac{E_2 - E_1}{E_3 - E_2}$$

$\Delta t = t_2 - t_1 = t_3 - t_2$ ($\Delta t$ entspricht ungefähr 1 Halbwertszeit)

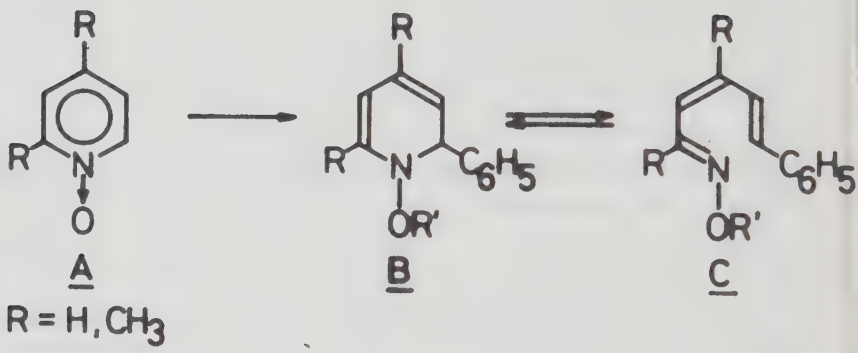
$E_1$ = Extinktion zur Zeit $t_1$

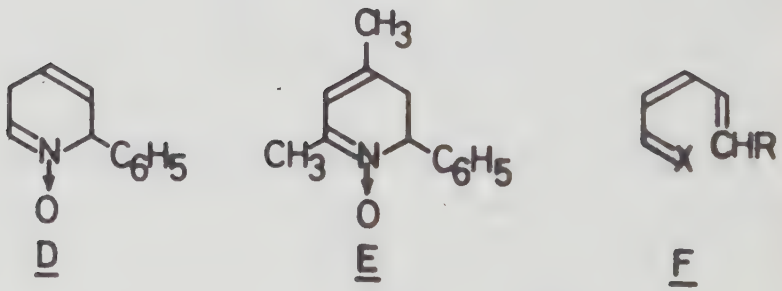
$E_2$ = Extinktion zur Zeit $t_2$

$E_3$ = Extinktion zur Zeit $t_3$

Das Mittel aus drei Messreihen liefert die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante bei der betreffenden Temperatur.

## 4. ZUSAMMENFASSUNG




Es wird gezeigt, dass durch Addition von Phenylmagnesiumbromid an Pyridin- und Lutidin-N-oxyd A nicht, wie in der Literatur beschrieben, N-Hydroxy-1,2-dihydropyridine B (R'=H), sondern die valenzisomeren Dienonoxime C (R'=H) gebildet werden. Die als Primärprodukte bei der Grignardaddition zu formulierenden Magnesiumsalze B (R'=MgBr) können beim Arbeiten bei -50°C durch Protonierung abgefangen werden. Es entstehen dabei die zu B (R'=H) tautomeren Nitrone D resp. E.

Die Lage des Valenzisomerisierungsgleichgewichts B ⇌ C wird untersucht. Für R=H ist in jedem Fall das offenkettige Isomere bevorzugt. Für R=$CH_3$ hängt die Lage des Gleichgewichts stark von der Natur von R' ab. So liegt dieses bei den Salzen (R'=MgBr, K) auf der offenkettigen, bei der protonierten Form (R'=H) sowie deren Derivaten (R'=$CH_3$, $C_6H_5CO$) auf der ringgeschlossenen Seite. Dieser Befund wird durch die Wechselwirkung der nichtbindenden Elektronenpaare der N-O-Bindung im Hydroxylamin B erklärt. B (R'=H, $CH_3$, $C_6H_5CO$) ist nicht stabil und geht im Fall von R'=H in das Tautomere E, im Fall der Derivate R'=$CH_3$, $C_6H_5CO$ in das entsprechende Pyridin über. Das aus C (R=R'=$CH_3$) gebildete labile Zwischenprodukt B (R=R'=$CH_3$) kann mit Tetracyanoäthylen als Diels-Alder-Addukt abgefangen werden.

Die Kinetik der Ringschlussreaktion der an der endständigen Doppelbindung cis-trans isomeren Oxime C (R'=H) und deren Benzoate (R'=$C_6H_5CO$) wird gemessen. Damit lässt sich erstmals für Heterotriene der allgemeinen Form F (X=O,N) die Abhängigkeit der Ringschlussgeschwindigkeit von der Stereochemie der endständigen Doppelbindung angeben.

## 5. LITERATURVERZEICHNIS


[1] R. Hoffmann und R.B. Woodward, Account of Chem. Res. 1,17 (19

[2] a) Uebersichtsartikel: S.R. Rhoads in "Molecular Rearrangements" Part I S.655 (Ed. P. de Mayo), Interscience, NY, 1963.

b) E.N. Marvell, G. Caple und B. Schatz, Tetrahedron Letters 1965, 385

c) E. Vogel, W. Grimme und E. Dinné, Tetrahedron Letters 1965, 391

[3] a) R. Gompper und O. Christmann, Chem. Ber. 94, 1784 (1961)

b) J.P. Schirmann und L. Dreux, C.r. hebd. Séances Acad. Sci 262, 652 (1966)

c) A. Hinnen und J. Dreux, Bull. Soc. chim. France 1964, 1492

d) P. Rouiller, D. Gagnaire und J. Dreux, Bull. Soc. chim. France 1966, 689

e) J. Royer und J. Dreux, Tetrahedron Letters 1968, 5589

[4] A.T. Balaban, G. Mihai und C.D. Nenitzescu, Tetrahedron 18, 257 (1962)

[5] E.N. Marvell, G. Caple, T.A. Gosink und G. Zimmer, J. Amer. chem. Soc. 88, 619 (1966)

[6] G. Maier und M. Wiessler, Tetrahedron Letters 1969, 4987

[7] a) P. Schiess, H.L. Chia und Chr. Suter, Tetrahedron Letters 1968, 5747

b) P. Schiess und H.L. Chia, Helv. 53,485 (1970)

[8] C.S. Giam und J.L. Stout, Chem. commun. 1969, 142

[9] M. Saunders und E.H. Gold, J. org. Chemistry 27, 1439 (1962)

[10] siehe z.B.: E.N. Marvell, C. Caple und I. Sahidi, Tetrahedron Letters 1967, 277

[11] a) Uebersichtsartikel: In A. Weissberger "The Chemistry of Heterocyclic Compounds"- Pyridine and its Derivatives Part I S.57; Part II S.58 (Ed. E. Klingsberg) Interscience, NY, 1960

b) T. Miyadera, E. Ohki und I. Iwai, Chem. Pharm. Bull. (Japan) 12, 1344 (1964)

c) T. Miyadera und Y. Kishida Tetrahedron Letters 1965, 905

[12] H.L. Chia, Dissertation, Universität Basel 1969

[13] Uebersichtsartikel: a) A. Weissberger, loc. cit. [11a] Part I, S.345
b) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Stickstoffverbindungen I, Teil 4, S.254 (4. Auflage, Herausgeber E. Müller) G. Thieme, Stuttgart, 1968.

[14] P. Schiess, P. Ringele und H.L. Chia, Chimia 24, 24 (1970)

[15] a) T. Kato und H. Yamanaka, J. org. Chemistry 30, 910 (1965)
b) T. Kato, H. Yamanaka, T. Adachi und H. Hiranuma, ibid 32, 3788 (1967)

[16] J. Thesing und W. Sirrenberg, Chem. Ber. 92, 1750 (1959)

[17] a) R. Huisgen, H. Seidel und I. Brüning, Chem. Ber. 102, 1102-1116 (1969)
b) R. Huisgen, H. Seidel und J. Wulf, Chem. Ber. 102, 915-925 (1969)

[18] P. Schiess, in Vorbereitung

[19] Gesättigte Oxime: E. Lustig, J. phys. Chem. 65, 491 (1961) A. Daniel und A.A. Pavia, Tetraderon Letters 1967, 1145
α-β-ungesättigte Oxime: Z.W. Wolkowski, N. Thoni und J. Wiemann, Tetrahedron Letters 1970, 93

[20] E.M. Fry, J. org. Chemistry 28, 1869 (1963); 29, 1647 (1964)

[21] W. Traube, H. Ohlendorf und H. Zander, Chem. Ber. 53, 1484 (1920)

[22] K. Dimroth, C. Reichardt, T. Siepmann und F. Bohlmann, Liebigs Ann. Chem. 661, 1 (1963); C. Reichardt und K. Dimroth, Fortschr. Chem. Forsch. 11, 1 (1968)

[23] H.E.O. Neal and S.W. Benson, J.phys. Chem. 71,2903 (1967)

[24] A. Roedig, G. Märkel, F. Frank, R. Kohlhaupt und M. Schlosser, Chem. Ber. 100, 2730 (1967)

[25] R. Huisgen, A. Dahmen und H. Huber, Tetrahedron Letters 1969, 1461

[26] H. Gilman und J.T. Edward, Can. J. Chem. 31, 457 (1953)

[27] Y. Ochiai, J. org. Chemistry 18, 534 (1953)
[28] D. Jerchel und W. Jacobs, Angew. 66, 298 (1954)
[29] W.E. Roseveare, J. amer. Chem. Soc. 53, 1651 (1931)

## 6. CURRICULUM VITAE

Am 21. Nov. 1942 wurde ich, Peter Ringele, als Sohn des Ernst Ringele, PTT-Beamter, und seiner Gattin Margrit, geb. Hirt, in Basel geboren. Nach 4 Jahren Primarschule und 8 Jahren Realgymnasium Basel bestand ich im Frühjahr 1961 die Matura Typ B. Im Sommersemester 1961 immatrikulierte ich mich an der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel und begann das Chemiestudium. Im Herbst 1962 legte ich das erste Vordiplom (Mathematik, anorganische Chemie und organische Chemie) ab. Das zweite Vordiplom (Pharmakologie und Physik) bestand ich im Frühling 1964. Das Diplom für Chemie wurde mir am 26. April 1966 erteilt, worauf ich im Nov. 1966 die vorliegende Dissertation unter der Leitung von Herrn PD Dr. P.W. Schiess begann. Während dieser Zeit unterrichtete ich an der Schwesternschule des St. Claraspitals Basel in Chemie und Physik, vom Aug.- Dez. 1968 arbeitete ich in einem Forschungslaboratorium der Fa. Ciba AG. Basel. Seit dem 30. Sept. 1967 bin ich mit meiner Frau Marlies, geb. Heller, verheiratet.

Meine Ausbildung verdanke ich folgenden Herren Professoren und Dozenten: M. Brenner, K. Bucher, P. Buchner. H. Erlenmeyer, S. Fallab, C. Grob, P. Huber, W. Kuhn, E. Miescher, T. Reichstein, P.W. Schiess, Ch. Tamm, M. Thürkauf, R. Wizinger, R.F. Zürcher.

Die vorliegende Dissertation wurde in den Laboratorien des Institutes für Organische Chemie der Universität Basel unter der Leitung von Herrn PD Dr. P.W. Schiess ausgeführt.

Meinem Lehrer, Herrn Dr. Schiess, danke ich an dieser Stelle herzlich für seine aufbauende Kritik und die wertvollen Anregungen zu dieser Arbeit.